FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

160

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

E. A. AUTIER
Né à Maubeuge, le 3 juillet 1886
Ancien Externe des hôpitaux
Médaille de bronze de l'Assistance publique.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE

A L'ÉTUDE DE

L'ACTION DU PHOSPHORE

A PETITES DOSES

SUR L'OSSIFICATION

(Travail du Laboratoire de Thérapeutique)

Président : M. MARFAN

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1913

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

E. A. AUTIER

Né à Maubeuge, le 3 juillet 1886

Ancien Externe des hôpitaux

Médaille de bronze de l'Assistance publique.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE

A L'ÉTUDE DE

L'ACTION DU PHOSPHORE

A PETITES DOSES

SUR L'OSSIFICATION

(*Travail du Laboratoire de Thérapeutique*)

Président : M. MARFAN

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1913

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	CHAUFFARD GILBERT DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS N...
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

BALTHAZARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BERNARD	GOUGEROT	LERI	RETTERER
BRANCA	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BRINDEAU	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BROCA (A.)	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIÈRE
BRUMPT	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CAMUS	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CARNOT	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
CLAUDE	LECENE	OMBREDANNE	
COUVELAIRE	LENORMANT	PROUST	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MON PÈRE

LE DOCTEUR CHARLES AUTIER

Pharmacien de 1re classe

Ancien Interne, médaille d'or des Hôpitaux de Paris.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR MARFAN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital des Enfants-malades,
Officier de la Légion d'honneur

Témoignage de vive reconnaissance et de très respectueux attachement.

A MON MAITRE

M. le Docteur BOISSARD

Accoucheur des hôpitaux,
Médecin accoucheur de la Maternité de l'hôpital Lariboisière.
Chevalier de la Légion d'honneur.

A M. le Docteur CARNOT

Professeur agrégé à la Faculté de médecine
Chef du laboratoire de Thérapeutique.
Médecin de l'Hôpital Tenon.
Chevalier de la Légion d'honneur.

En reconnaissance de la bienveillance qu'il m'a témoignée au laboratoire de Thérapeutique.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Médecine et chirurgie infantile.

M. le Professeur MARFAN. (Externat 1911-1912).
M. le Docteur JALAGUIER. } (Externat 1907-1908).
M. le Docteur VEAU. }
M. le Docteur DUCROQUET. }

Chirurgie et accouchement.

M. le Professeur RECLUS. (Année 1906).
M. le Professeur DELBET. (Externat 1910-1911).
M. le Docteur CAMPENON. (Année 1908).
M. le Docteur BOISSARD. (Externat 1912).
M. le Professeur PINARD. (Stage).

Médecine.

M. le Docteur HIRTZ. } (Année 1907-1908).
M. le Docteur BARIÉ. }
M. le Docteur LEGENDRE. (Externat 1909-1910).
M. le Professeur RAYMOND. } Externat 1908-1909).
in memoriam. }

A M. LE DOCTEUR BAUDOUIN

Qui voulut bien m'aider de ses conseils.

A LA MÉMOIRE DE MON AMI MAX VOPEL

A M. LE DOCTEUR LAGANE

Ancien interne des hôpitaux
Médecin assistant de l'hôpital Pasteur

En témoignage d'amitié et en souvenir de celle de nos pères.

A MES AMIS

INTRODUCTION

> Pas plus que tu ne connais le chemin du vent, tu ne sais comment se forment les os dans le sein de la mère...
>
> L'Ecclésiaste, XI 5.

Nous nous proposons, dans ce travail, de rappeler quel fut le point de départ du traitement phosphoré du rachitisme, d'en apprécier la valeur, et d'apporter notre contribution à son étude.

Le traitement phosphoré du rachitisme consiste en l'administration de doses non toxiques de phosphore, non à l'état de combinaison calcique ou autre, mais en nature, sous la forme de phosphore blanc.

La préparation pharmaceutique, dont l'usage a prévalu est la même qui fut recommandée par le père de la médication phosphorée, par Kassowitz, en 1883 : c'est l'huile phosphorée.

Auparavant Trousseau avait déjà donné à ses rachitiques un beurre phosphoré dont voici la formule :

Phosphore.....	0,01
Iodure de potassium.....	0,15
Bromure de potassium....	0,50
Chlorure de sodium.....	5 grammes
Beurre très frais.....	300

Mais il fut vite abandonné au profit de l'huile phosphorée d'un emploi plus commode, d'un dosage et d'une conservation plus faciles.

L'huile phosphorée est conservée dans les pharmacies sous la forme d'une solution mère concentrée : 0,20 centigrammes de phosphore sont dissous dans 100 grammes d'huile d'amande douce ; cinq grammes contiennent donc 1 centigramme de phosphore et donnent, avec 95 grammes d'huile de foie de morue, la solution au dix millième que l'on prépare au moment de l'emploi et que l'on fait prendre par cuillerées à café, de 1 à 3 par jour selon l'âge.

Pour la clientèle, et pour beaucoup de médecins aussi, il se fait naturellement dans l'esprit un rapprochement entre la nature du médicament et la constitution du tissu malade auquel il s'adresse.

La thérapeutique nous a trop habitués à ces conceptions simplistes, qui ne sont d'ailleurs que l'héritage de la médecine populaire de tous les temps, pour que l'on ne soit pas tenté de voir dans la richesse de l'os en phosphates, la raison d'être de l'administration du phosphore dans une maladie comme le rachitisme dont la déformation osseuse est le symptôme le plus évident.

La plupart des traités qui s'occupent du traitement du rachitisme, étudiant forcément côte à côte le traitement phosphoré et les différentes médications phosphocalciques, qui, celles-ci, dérivent ouvertement d'une théorie chimique du rachitisme, dont elles se recommandent même, il était tout naturel que la médication phos-

phorée parut relever d'une tournure d'esprit analogue.

Ces théories chimiques, d'une adorable simplicité, qui semblent ignorer toute la complexité des phénomènes vitaux, normaux ou pathologiques, peuvent se résumer de la façon suivante :

L'analyse chimique montre que dans le rachitisme l'os est relativement décalcifié. S'il est décalcifié, c'est ou bien parce que l'élimination de la chaux est accrue, ou bien parce que son apport est diminué, ou tout au moins qu'elle n'est pas fournie sous une forme utilisable. Et prenant l'effet pour la cause, le symptôme pour la maladie, on applique en thérapeutique cette conception enfantine, et on donne phosphore et chaux sous les formes les plus variées, dans les combinaisons organiques les plus complexes, avec l'espoir qu'en donnant les matériaux, l'os sera reconstruit...

Cette médecine chimique, trop pressée, qui de l'os vivant ne connaît jusqu'ici que ce qui ne l'est pas encore ou ne l'est plus, et qui s'est traduite en thérapeutique par l'administration de cette longue série de produits qui va de l'eau de chaux à la phytine, malgré son masque scientifique, ce n'est que la bonne vieille médecine qui donnait de la poudre d'os pour les maladies des os.

Lorsqu'en 1792, Pujol, dans son mémoire sur le rachitisme, recommandait l'acide phosphorique et l'eau de chaux, après la rapure de corne de cerf, il énonçait nettement l'idée qui préside encore à l'édification de ces thérapeutiques qui s'appuient trop exclusivement sur une chimie encore trop imparfaite :

« Il faut pourvoir, disait-il, les rachitiques, de chaux puisque c'est ce phosphate qui fait la base des cristallisations osseuses ».

Mais à l'expérience, cette expérience qui en thérapeutique vaut mieux que toutes les doctrines, Pujol, qui avait l'esprit médical, ne tarda pas à se convaincre que :

« L'art ne saurait remplacer la nature dans la formation de la matière nourricière des os, comme il ne peut créer par son industrie du bois, du sang, de la bile, ni aucune autre matière végétale ou animale. »

Bien des médecins sont désabusés comme lui, et, des théories chimiques par trop simples, et de leurs applications thérapeutiques trop souvent vaines. Cette désaffection des meilleurs esprits, de ceux qui ne se contentent pas à si peu de frais, n'a pas peu contribué à confondre dans un même mépris et la médication phosphocalcique et la médication phosphorée proprement dite.

Et pourtant, vis-à-vis de cette dernière, c'était là une grande injustice.

Si Kassowitz a donné du phosphore à ses rachitiques, ce n'est nullement parce qu'il y a du phosphore en combinaison calcique dans les os. Ce n'est en aucune façon la mise en valeur dans la pratique médicale, d'une théorie chimique quelconque.

Mais bien loin de là, ce ne fut que l'application tardive d'un fait constaté au cours d'expériences instituées par pure curiosité scientifique et sans songer le moins du monde à une conclusion thérapeutique. Wegner

étudiait les lésions produites par le phosphore, comme toxique, et il avait en vue particulièrement l'intoxication chronique par cet agent, quand il constata, par hasard, que les os de ses animaux en expérience, présentaient des modifications très curieuses : les os étaient le siège de phénomènes de densification osseuse très intenses.

Ce fait imprévu se montra à l'observation désintéressée et Wegner, en rapportant les résultats de ses expériences, ne parut même pas croire au succès d'une application thérapeutique.

Bientôt les expériences de Gies, qui reproduit le phénomène décrit par Wegner, en se servant cette fois d'un autre toxique, de l'arsenic, montrent bien que la pensée de ces expérimentateurs était bien plus disposée à voir dans cette production osseuse l'effet d'une action irritante d'un toxique quelconque, que le résultat d'une surabondance dans l'apport nutritif des constituants chimiques de l'os.

Ainsi donc le traitement phosphoré du rachitisme, fils de l'expérience, vint au monde avec ses lettres de noblesse : l'action du phosphore sur l'os, n'était pas une présomption sur la foi de théories chimiques, mais s'imposa comme une donnée expérimentale.

C'est sur cette donnée expérimentale que nous voulons rappeler l'attention médicale qui semble s'en être distraite, car nous croyons intéressant de remettre en jugement le point de départ d'où est sortie une médication de l'importance de la médication phosphorée qui s'adresse à une affection aussi fréquente que le rachitisme.

Peu de procédés thérapeutiques ont eu, en effet, une destinée aussi agitée, peu ont provoqué de semblables enthousiasmes, mais peu aussi ont connu d'aussi farouches détracteurs. Peu ont permis de si grandes espérances et peu ont trouvé un tel abandon.

C'est en 1877 que Kassowitz qui étudiait l'ossification chez l'enfant normal et chez le rachitique, se souvenant des expériences presque oubliées de Wegner, commença à essayer le phosphore dans le traitement du rachitisme. Mais, c'est six ans plus tard, en 1883, qu'il publia ses résultats dans les journaux médicaux de de Vienne et de Berlin.

Kassowitz arrivait avec des observations en nombre considérable et concluait que : le phosphore attaque directement le rachitisme, et le combat « dans sa base anatomique, si bien qu'il mérite d'être appelé le remède direct, pour ne pas dire spécifique » de cette maladie.

« Sous son influence on voit s'améliorer d'une façon étonnante tous ses symptômes... et les troubles digestifs, mais ou son action bienfaisante se fait remarquer surtout, c'est dans les cas graves de laryngospasme qu'il guérit rapidement et radicalement ».

Le 30 septembre 1883 il fait une communication au congrès de Fribourg dans le même sens. L'importance et le ton de l'affirmation, et l'autorité de la voix qui l'apportait éveillent aussitôt l'intérêt de tous les pédiatres de langue allemande, qui essaient le nouveau remède et apportent leurs statistiques. Hagenbach n'hésite pas à proclamer le phosphore le spécifique du rachitisme.

Au 57e congrès de Magdebourg après que Kassowitz

eut proclamé la faillite du traitement calcique, la discussion s'ouvre sur le traitement phosphoré. Bohn, Heubner, Spendel, Biedert, Dornblüth, ont obtenu des résultats tout à fait satisfaisants et déjà, notent le bon effet sur les symptômes nerveux et la consolidation des fontanelles.

Kassowitz apporte les témoignages de Raudfuss (de Saint-Pétersbourg), de Siegel (de Stuttgart), de ses confrères de Vienne (Heim, Eisenschitz et Pollizer), de von Wolffler, de la clinique de Billroth, qui tous ont obtenu des résultats merveilleux.

Cependant une voix discordante se fait entendre, c'est Schwechten l'assistant de Henoch à la polyclinique infantile de la Charité de Berlin, qui déclare que « les succès ne lui ont paru ni plus rapides, ni plus nombreux. »

En décembre 1884, Schwechten accentue son affirmation dans un rapport contre le nouveau traitement, il conclut que le « Phosphor, kein Specificum gegen Rachitis ist. » C'est l'amorce de discussions passionnées qui vont occuper les congrès de pédiatrie pendant des années.

Les uns se rangent du côté de Schwechten, les autres se groupent autour de Kassowitz.

C'est un spécifique à Vienne, il ne vaut rien à Berlin. A la société médicale de Berlin, Klein, Ehrenhaus ouvrent le feu à propos du manifeste de Schwechten. A la société médicale de Vienne (avril 1885), la discussion continue. Genser parle d'une action éclatante. Eisenchitz dit « influence extraordinaire », la fontanelle se ferme, les enfants se mettent à marcher.

Kassowitz fait part de l'opinion de Baginsky qui pense que les symptômes nerveux sont combattus par le phosphore « in eklatanter Weise. »

« Jusqu'à ce jour, dit Kassowitz, nous avons 1.600 cas favorables contre 110 douteux.

« Le phosphore pour le rachitisme est comparable au mercure pour la syphilis. »

Mais Schechten, de Berlin, croit que l'hygiène a joué, dans ces guérisons, un plus grand rôle que le phosphore.

Hrynschak n'est pas partisan, il n'a jamais eu de résultats favorables dans le laryngospasme et il ajoute que les affirmations de Genser et Eisenschitz lui font l'effet d' « actes de foi » et qu'ils n'ont apporté aucune observation précise.

Monti n'a eu aucun succès, à aucun point de vue, et il reproche aux merveilleuses statistiques de Kassowitz de comprendre un nombre trop énorme d'observations pour être possibles.

« Ce n'est pas le nombre qui importe, mais la manière dont elles ont été prises ».

Après ces mémorables « Phosphordebatte », Hochsinger publie à Vienne un article sur le traitement phosphoré du rachitisme. Schwechten répond de Berlin par un article sur le même sujet.

Hochsinger ne se tient par pour battu ; il publie *Dr Schwechten und Phosphorbehandlung* ce qui provoque de la part de celui-ci la publication de *Erwiderung auf Carl Hochsinger*.

Nous ne pouvons suivre ces discussions auxquelles peu à peu tous les pédiatres d'Europe vont prendre

part. Les publications sur ce sujet sont si nombreuses qu'une thèse entière ne suffirait pas à faire l'historique de cette question de la valeur du traitement phosphoré. Nous renvoyons le lecteur à la bibliographie qui lui montrera l'abondance des travaux qui parurent de 1885 à 1890.

Après cette date, l'intérêt de la question semble épuisé pour un temps, et c'est dans cette période de calme que paraissent, en 1896, le travail de Kissel, en 1898 celui de Miwa et Stoelzner qui lui répond.

C'est en 1900 que l'intérêt se réveille avec Kassowitz, Zweifel, Ungar Concelli, Epstein, Shabad, etc. Mais peu à peu les indications de l'huile phosphorée s'étaient précisées, la pathogénie du rachitisme mieux connue conduisait de plus en plus vers une thérapeutique plus rationnelle, qui s'attachait bien plutôt à éloigner les causes multiples qui sont à l'origine de ce syndrome qu'à prétendre le combattre « dans un corps à corps thérapeutique » par un mystérieux spécifique.

D'autre part, de retentissantes condamnations de médecins dont les prescriptions erronées avaient eu des suites fatales, détournèrent les pédiatres de ce remède dont les avantages ne paraissaient pas contrebalancer les dangers, et il subit un oubli aussi immérité que l'avait été sa fortune.

Bien des traités recents de maladies infantiles ne semblent le citer que pour être complets, et, se gardant bien de toute appréciation, ne lui accordent qu'on intérêt purement historique.

Nous n'avons pas la prétention de prendre parti dans

la discussion de sa valeur thérapeutique et quels que soient les résultats des études expérimentales, nous sommes convaincus n'avoir nullement le droit de nous en autoriser, ni pour achever une médication qu'on oublie, ni pour essayer de lui rendre son ancienne vogue.

Le phosphore ne donnerait-il pas les phénomènes de densification et d'ischemie osseuse dont parlent Wegner et Kassowitz, cela n'impliquerait en aucune façon qu'il ne puisse avoir un rôle favorable dans le traitement de cette affection encore obscure par bien des points, et en tous cas, complexe comme tous les phénomènes pathologiques.

Et dans le cas opposé, si l'expérience permettait de constater la transformation du tissu spongieux normal en tissu compact, pour en conclure à la valeur thérapeutique du phosphore dans le rachitisme, il faudrait et une grande simplicité d'esprit, et ignorer tout ce que nous savons de cette affection.

Tirer de ces deux prémisses : phosphore donne densification, rachitisme donne raréfaction, la conclusion que donc le phosphore est le remède du rachitisme, ce serait aussi peu scientifique et ainsi peu médical que le raisonnement des chimistes qui ont vu dans les sels de chaux le remède du rachitisme, parce que l'os rachitique est décalcifié.

Non, il n'est pas sage de vouloir conclure de l'animal sain à l'enfant malade, pas plus que de l'os mort à l'os vivant.

Pour apprécier la valeur thérapeutique d'un médica-

ment, c'est à l'expérience clinique que l'on doit s'adresser. Elle seule a le droit de répondre à cette question si difficile à trancher. Mais si les causes d'erreur sont trop nombreuses pour que l'expérience clinique puisse donner une réponse définitive et indiscutable, cependant c'est cette réponse seule que l'on doit écouter, en n'oubliant pas qu'elle est plutôt l'indication loyale d'une impression reçue que l'énoncé d'une certitude acquise.

Sur la question qui nous occupe, après bien des discussions, comme nous l'avons vu, la lumière a fini par se faire, et l'on s'est enfin accordés à mi-chemin des opinions extrêmes.

M. le Professeur Marfan précise de la façon suivante dans son ouvrage sur le rachitisme, ce que l'on doit penser actuellement de la cure phosphorée du rachitisme.

« La cure phosphorée du rachitisme ne nous paraît mériter ni cet excès de louanges, ni ces critiques. Nous l'avons employée dans un grand nombre de cas; elle nous a paru dénuée d'inconvénients, surtout si avec Epstein et Spietschka, on gradue les doses avec soin, suivant les âges.

Son action favorable sur l'état général nous a paru indéniable, de même qu'à L. Guinon et à Heubner; sur les symptômes nerveux également, son action nous a paru favorable; mais l'action sur les os nous a paru plus douteuse, sauf sur le craniotabes des jeunes enfants qui nous a semblé se consolider plus vite sous l'influence du phosphore.

Aussi employons-nous généralement la médication phosphorée dans le craniotabes avec débilité nerveuse et croissance lente, sans troubles digestifs sérieux.

Chez les hérédo-syphilitiques atteints de craniotabes, nous combinons l'emploi de l'huile phosphorée avec les frictions mercurielles ».

Mais si nous nous refusons à l'avance tout droit de nous élever au nom de l'expérimentation, contre les conclusions de la clinique, nous croyons cependant que ces recherches expérimentales sont intéressantes non seulement, en jugeant le point de départ d'une importante médication, mais aussi et surtout en ce sens que si, par elles, il est prouvé que le phosphore peut modifier la marche de l'ossification dans le sens indiqué par Wegner, nous possédons là une voie précieuse et nouvelle pour l'étude expérimentale de l'ostéogénèse et des phénomènes, peut-être connexes, d'hématopoièse.

Aussi, dans ce travail, notre but n'est-il pas tant de prouver que de rendre attentif, trop heureux si nous avons pu provoquer des recherches fructueuses de la part de ceux qui ont plus de compétence et de temps que nous.

CHAPITRE PREMIER

Wegner.

On peut dire qu'avant Wegner, ni les observations cliniques, ni l'expérimentation n'avaient fait entrevoir ce que Wegner allait révéler concernant l'action du phosphore sur le tissu osseux en général. Depuis qu'avec Levin et Schneider l'attention avait été attirée sur les accidents dus au phosphore, on avait bientôt étudié l'action de ce toxique sur le foie, puis sur les différents parenchymes, mais jamais on ne notait dans le protocole des autopsies l'état du système osseux.

C'est qu'il s'agissait en général de sujets ayant succombé à une intoxication aiguë. C'était l'époque des fréquents empoisonnements par le phosphore, accidentels ou surtout volontaires. Comme le dit Wegner : « aller se jeter dans la rivière froide est chose moins facile que d'avaler une gorgée de ce café classique dans lequel on a gratté ces bouts d'allumettes qui luisent si diaboliquement dans la sombre et mélancolique cuisine ».

Les autres procédés de suicide avaient vite été détrônés, lors de l'apparition des allumettes chimiques, par le nouveau poison à la mode qui s'offrait si com-

plaisamment aux tristesses féminines, et le suicide fournissait le matériel d'autopsie.

Cependant il y avait longtemps déjà que l'on connaissait la « maladie du maxillaire » des ouvriers de fabriques d'allumettes, et bientôt on avait cherché à la reproduire expérimentalement.

C'est en 1845 que fut publiée la première observation, et à la même époque, Diez fait remarquer le premier l'influence des dents cariées.

Deux ans plus tard, Bibra fait les premières recherches expérimentales.

D'abord 5 lapins, des chats et quelques grenouilles sont soumis à une intoxication aiguë par le phosphore, soit par voie gastrique, soit par l'introduction de phosphore dans l'eau où vivaient les poissons.

Mais pas un mot de l'action sur l'os.

Dans une deuxième série d'expériences, il voulut reproduire artificiellement quelque chose d'analogue à l'affection des maxillaires, et pour cela, il soumit des lapins aux vapeurs de phosphore. 30 lapins furent ainsi traités, mais il ne publia que quelques observations : pas la moindre modification au niveau des os, ni à la suite de l'intoxication aiguë, ni de l'intoxication chronique.

Bibra se souvenant de la remarque de Diez renouvelle ses expériences sur des lapins après extraction des dents, mais il n'eut pas de chance, et en arrachant les dents, il brisa les maxillaires. Deux de ces lapins édentés et à maxillaires cassés, présentèrent après intoxication chronique par les vapeurs de phosphore, la formation de légers ostéophytes autour du cal, ce que Bibra considéra

comme un léger degré de la « maladie des maxillaires ».

Citons encore le travail de Von Senftleben qui s'intéressait surtout au « phosphore trouvé dans le sang des animaux intoxiqués de façon aiguë »; nous trouvons dans le protocole d'une autopsie quelques courtes indications sur les modifications osseuses : altération sans grande importance du cartilage articulaire de l'épaule où des granulations graisseuses furent trouvées dans les cellules cartilagineuses immédiatement sous-jacentes à la surface (?)

Les espaces médullaires des épiphyses étaient remplis de sang; à quelques endroits, on voyait la division des noyaux des cellules médullaires (?)

Enfin vint Wegner.

A son avis, on en savait bien assez des lésions provoquées dans l'organisme par l'intoxication phosphorée aiguë, et il fit remarquer que l'on connaissait beaucoup moins les effets du phosphore continué pendant des semaines et des mois.

Le travail de Bibra ne le satisfaisant pas, il résolut de reprendre ses expériences.

Mais la cause déterminante de ses recherches sur ce sujet, ce fut l'évolution peu banale de l'affection d'un jeune garçon de 18 ans qui avait reçu un coup violent sur le mollet. La blessure prit vite un aspect gangréneux, s'étendit au périoste qui se détacha sur une large surface. L'amputation ne parvint pas à empêcher l'issue fatale.

La gravité de ce cas restait inexplicable. Mais quand

Wegner apprit que ce jeune homme travaillait dans une fabrique d'allumettes, il eut l'idée que ces deux faits étaient peut-être liés par une relation de cause à effet.

Cependant ce jeune garçon n'avait jamais paru incommodé; rien ne fut trouvé à l'autopsie du côté des organes. Et d'autre part, on n'avait jamais accusé le phosphore d'autres méfaits que de la nécrose du maxillaire, en dehors de l'intoxication aiguë.

Wegner ne s'arrêta pas à ces considérations, et pour se démontrer à lui-même la légitimité de son hypothèse, il entreprit une série d'expériences sur les lapins. Ces expériences eurent d'ailleurs un résultat absolument négatif.

Il n'en continua pas moins ses expériences et constata un certain nombre de faits intéressants .

Ce sont ces faits qui sont fondamentaux; ils ont servi de base à l'édification de toute la thérapeutique phosphorée du rachitisme. Aussi nous croyons indispensable, pour la fidélité de leur exposition, de suivre le mieux que nous pourrons le texte de Wegner, lui laissant pour ainsi dire la parole à lui-même.

C'est en 1872 que Georges Wegner, qui était alors assistant de R. Virchow, fit paraître dans le 55e Tome des *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, un article intitulé : De l'influence du phosphore sur l'organisme, où il relatait les expériences qu'il venait de faire à l'Institut pathologique de Berlin.

Nous ne voulons retenir de ce travail que ce qui est relatif au système osseux.

Wegner étudia cette action par deux procédés bien différents :

1° *Dans un premier cas*, les animaux respiraient un air chargé de phosphore; ces vapeurs de phosphore agissent principalement sur le périoste des maxillaires (c'est ce qu'il étudie sous le nom *d'action locale des vapeurs de phosphore sur le périoste*) ; nous n'insisterons pas. Rappelons simplement pour mémoire qu'il vit, mais exceptionnellement, les maxillaires de ses lapins augmenter de volume; l'os se boursouflait, les parties molles étaient enflées et tendues, la respiration et la mastication devenaient impossibles, et la mort survenait en 5-10 semaines.

Wegner étudia aussi l'action du phosphore sur les lésions du périoste, sans résultats.

2° *Dans une seconde série d'expériences, relatées sous le titre d' « influence générale du phosphore sur le tissu osseux », il étudia les modifications des os se produisant lors de l'administration par voie gastrique du phosphore à petites doses.*

D'après Wegner, « si l'on donne à un lapin, à un chien, à un chat ou à une poule des doses tout à fait minimes de phosphore sous forme de pilules, doses assez faibles pour n'entraîner aucune manifestation morbide du côté de l'estomac ou du foie, ou si l'on fait respirer à ces animaux un air chargé de petites quantités de phosphore en vapeur, on trouve alors, à l'examen attentif du système osseux, des modifications plus ou

moins importantes qui se présentent de façon différente selon que l'expérience a été faite sur des animaux encore à l'âge de la croissance ou sur des animaux adultes ».

Et cela, après un temps relativement court : 10 jours à 3 semaines.

Les modifications les plus faciles à constater, qui selon l'expression de Wegner, sont « palpables pour ainsi dire », se produisent chez les animaux à l'âge de la croissance.

1° **Animaux pendant la croissance.** — En ce cas, sous l'influence de la nourriture phosphorée, en tous les points, où physiologiquement de l'os spongieux se serait formé aux dépens du cartilage, il se développe aux lieu et place de cet os à larges mailles remplies de moelle rouge, *un tissu qui, à l'œil nu, est de tous points semblable à la masse osseuse, solide et compacte qui forme le cylindre diaphysaire.*

Voilà qui est net, et ce sont bien là des modifications qui méritent le qualificatif de « palpables » que leur décerne Wegner. Ce qui se forme, c'est de l'os, de l'os compact, et cela est visible à l'œil nu.

Et ce phénomène se produit sur les os les plus divers, sur les épiphyses des os longs, les côtes, les omoplates, les vertèbres, le bassin et les os courts des pieds et des mains.

C'est un phénomène constant, car Wegner ne dit pas que cela arrive quelquefois, qu'il l'a rencontré sur quelques os (comme il nous disait plus haut qu'il n'avait

rencontré la nécrose du maxillaire que sur de très rares lapins, alors qu'il expérimentait sur un très grand nombre), mais il énonce ici une loi sans exception.

Et cela se produit, de plus, si nous en croyons Wegner, sur les animaux les plus différents : lapin, chien, chat, poule, et il a cité comme un des plus beaux exemples de cette production osseuse l'humérus d'un jeune veau, qui avait reçu de Gerlach, directeur de l'École vétérinaire de Berlin, une nourriture phosphorée pendant 8 mois et qui présentait au niveau de l'épiphyse supérieure de cet os une zone étroite de ce tissu osseux, paraissant tout à fait compact et dont l'anomalie « sautait aux yeux ».

D'après Wegner, cette couche d'os compact se produit partout et ne présente d'un os à l'autre que des différences de hauteur proportionnelles à l'activité des différents cartilages de conjugaison : de hauteur égale aux deux extrémités du tibia, très haute aux extrémités inférieures du radius et du cubitus, peu importante aux extrémités supérieures de ces deux os et au niveau de l'humérus, haute surtout à l'épiphyse supérieure.

L'examen microscopique vient confirmer les constatations de l'œil nu.

La « Phosphorschicht » nom qu'il donne à cette zone d'os compact, se montre constituée par de l'os « bien formé » « wohlgebildet » dont les espaces médullaires sont réduits au calibre des canaux de Havers par l'apposition de nouvelles lames osseuses.

Et ici, Wegner a une phrase qui indique quelle idée il se faisait de la pathogénie de cette couche.

« Le mode de développement à partir du cartilage est le même qu'habituellement, avec seulement cette différence que la plus grande partie des cellules cartilagineuses proliférées ne se transforme pas en cellules médullaires, mais en cellules osseuses ».

Si l'on continue l'administration de phosphore pendant plus longtemps, la formation d'os compact continue à se faire au niveau du cartilage de conjugaison. Et la substance spongieuse qui s'était formée avant la médication phosphorée, se résorbant de plus en plus, selon une loi physiologique, pour faire les frais de la formation du canal médullaire, il en résulte, d'après Wegner, qu'au bout d'un temps variable avec la rapidité de la croissance, toute la substance spongieuse qui se trouvait aux extrémités de la diaphyse finit par disparaître et fait place à une masse solide d'os compact.

Si l'on continue encore la médication phosphorée, la substance osseuse anormale va, elle-même, se résorber au centre pour former le canal médullaire et l'on n'arrive pas, du moins chez le lapin et le chien à combler le canal médullaire par de l'os et à faire ainsi de l'os creux un os plein.

Si, au lieu d'administrer continuellement du phosphore, on ménage des intervalles dans cette médication, on trouve alors à partir du cartilage une alternance de tissu compact et de tissu spongieux, correspondant aux

temps où l'animal a eu du phosphore et à ceux où il n'en a pas reçu.

Voilà pour l'os endochondral.

Quant à l'os périostique, le tissu osseux de la diaphyse formé pendant le temps où l'animal a reçu du phosphore, ne paraît pas, à l'œil nu, être modifié ; et cependant le microscope décèlerait la formation de nouvelles couches osseuses sur les parois des canaux de Havers qui diminuent de calibre.

Par l'usage prolongé longtemps de fortes doses, on arrive à un rétrécissement important de ces canaux, mais sans obtenir toutefois une oblitération complète.

Ce sont ces phénomènes qui se passent, d'après Wegner, au niveau des os plats, d'ossification conjonctive.

C'est alors que Wegner eut l'idée de chercher ce qui arriverait si l'administration de phosphore était poursuivie de la naissance à l'âge adulte.

Est-ce que les os conserveraient les mêmes longueur et épaisseur et ne seraient que plus denses? Ou bien, outre cette transformation de l'os entier en os compact, verrait-on l'épaisseur et la longueur augmenter aussi?

Il ne cache pas la difficulté de résoudre cette question, car, dit-il, on ne saurait pas ce que la longueur et l'épaisseur d'un os seraient devenues dans les conditions normales. Aussi nécessité des animaux témoins.

C'est alors que regrettant de ne pouvoir faire ces recherches en grand, sur « des troupeaux d'oies, » il se contente de prendre de nombreux chiens et lapins dont

il nourrit une moitié avec du phosphore et garde l'autre pour le contrôle.

« Mais, dit Wegner, une mauvaise étoile veillait sur ces expériences », et par une malchance inouïe, tous les animaux de contrôle moururent de maladies intercurrentes variées !

Aussi regrette-t-il de ne pouvoir apporter des faits rigoureusement observés, mais simplement une impression. Il lui sembla, ainsi qu'aux personnes chargées du soin des animaux, que les animaux qui avaient reçu du phosphore, étaient plus vigoureux que normalement, comme si la croissance des os augmentée avait entraîné un plus grand développement de la musculature.

Et Wegner de se demander déjà, si l'on ne pourrait pas créer par ce procédé des espèces géantes, à moins ajoute-t-il, que les cartilages de conjugaison ne soient épuisés par cette surproduction temporaire, et que l'on obtienne des formes naines (!!!).

Ainsi donc, il est douteux que les os soient plus longs ou plus larges, mais ajoute Wegner, ce qui est hors de doute, c'est que pour une même largeur d'os, l'épaisseur de l'écorce diaphysaire est augmentée aux dépens du canal médullaire.

De même les os plats du crâne paraissent avoir des tables plus épaisses par rapport à leurs dimensions.

2° **Les animaux adultes.** — Si l'on donne du phosphore à petite dose à des animaux dont la croissance est terminée, le tissu spongieux des épiphyses et celui des ver-

tèbres devient bien un peu plus dense, les lames osseuses sont plus larges et plus épaisses, mais il ne se forme pas cette couche d'os compact qui se produit chez les animaux à l'âge de la croissance. Le tissu osseux compact des tables des os plats et de la diaphyse des os longs devient plus dense par suite du *rétrécissement des canaux de Havers.*

Le tissu médullaire contenu dans ces canaux se transforme en os à la surface des canaux qui, par suite, diminuent de calibre.

Ce phénomène de transformation de moelle en os, cette ossification tardive serait surtout frappante chez les poules. Écoutons Wegner : « Si l'on donne du phosphore pendant des mois, on obtient finalement une oblitération complète du canal médullaire par du tissu osseux, si bien que pour ces os, le nom d'os creux n'a plus qu'une valeur historique ».

Ce serait les os courts des pattes, puis les tibias qui les premiers deviendraient ainsi des os pleins, puis les fémurs, et enfin les humérus.

Wegner attribue au poids augmenté de ces membres la démarche lourde et maladroite de ces animaux, et il rapporte la réflexion d'un visiteur extra-médical : « On dirait qu'ils ont du plomb aux pattes ». « Es ist, wie ein laienhafter Beobachter sich ausdrückte, als hätten sie Blei an den Füssen. »

Il nous faut ici faire une halte pour faire remarquer combien les faits avancés par Wegner sont vraiment colossaux ! Ce ne sont pas là des nuances plus ou moins discernables à un examen microscopique attentif, mais

ce sont des lésions énormes, qui ne peuvent passer inaperçues!

La « Phosphorschicht » de Wegner, et sa « production osseuse tardive », ce ne sont pas là des modifications de fine histologie, mais ce sont de telles couches d'os compact que les malheureuses poules ne peuvent plus marcher, tant leurs membres sont lourds.

Wegner relate ensuite l'analyse chimique de ces os et ne trouve pas dans leur composition de différences essentielles.

Puis, dans une dernière série d'expériences, Wegner étudie l'action du phosphore sur la consolidation des fractures et sur les transplantations périostées.

Il constate que le cal semblait avoir une « dureté d'ivoire ». Mais Wegner n'est pas affirmatif et conserve ici son expression favorite : « Je ne puis pas me prononcer définitivement, mais j'ai eu l'impression que... »

Et nous qui avons suivi Wegner, quelle est notre impression? C'est, je crois, que de deux choses l'une : ou bien nous sommes en plein roman, ou bien ces modification énormes ne peuvent manquer d'être vues par les expérimentateurs qui auront la curiosité d'imiter Wegner.

Et il nous est pourtant difficile de douter de l'authenticité de ces faits dont se porte garant R. Virchow. Dans le tome 144 de ses *Archiv*, il déclare impossible de douter de la valeur démonstrative des expériences de Wegner dont non seulement il a vu les os, mais dont il conserve les pièces comme les joyaux du musée de son Institut pathologique.

Quoi qu'il en soit, on ne peut s'empêcher de remarquer le manque de précision de Wegner. Tout dans son travail est vague et imprécis. Il étudie « un grand nombre d'animaux », combien? On ne sait pas. De quel âge? De quel poids? Comment ont-ils supporté le phosphore? En a-t-il perdu? Quelle dose exacte leur donnait-il? Autant de questions sans réponse.

Quant aux animaux de contrôle, une seule fois Wegner y a pensé : c'était lors de ses remarquables expériences d'où devaient sortir des géants ou des nains. Mais la « mauvaise étoile » les a tous fait disparaître.

Ainsi donc, pas un animal de contrôle.

Et à côté de cette imprécision dans les renseignements sur la conduite de ses expériences, des résultats extraordinaires autant par l'étrangeté et l'intensité des modifications obtenues que par leur constance parfaite, car jamais il ne parle d'un résultat discordant qui aurait altéré la beauté de ses conclusions. Mais, à vrai dire, ces modifications énormes sont accompagnées trop souvent des expressions : « il m'a paru, il semble, j'ai eu l'impression » pour qu'il ne nous reste pas un doute...

Et voilà le point de départ expérimental de la thérapeutique phosphorée du rachitisme. Cela n'a donc aucun rapport avec une théorie chimique quelconque.

Ce n'est même pas le désir de « faire valoir thérapeutiquement » sa découverte (comme dit Kassowitz) qui l'a conduit à son interprétation des résultats. Il a entrepris ses expériences par curiosité scientifique pure, et à peine indique-t-il à la fin de son travail qu'il y aurait à voir si ces propriétés du phosphore ne pourraient être

utilisées dans le traitement de l'ostéomalacie ou du rachitisme. Mais il indique lui-même combien il serait malaisé de faire la preuve de son action et il ne semble pas croire au succès.

« Les difficultés de cette étude, dit-il, ne seraient pas minces. Pour en donner une idée approximative, je vais me servir d'une comparaison.

Ce n'est certes pas chose facile que d'étudier les systèmes de vagues que produit une pierre en tombant dans le miroir d'une eau tranquille ; à plus forte raison, qui oserait prétendre analyser la production des vagues que donne cette même pierre tombant dans cette même eau, mais à l'heure où celle-ci est agitée tumultueusement par un tourbillon, un ouragan dont on ignorerait les lois mécaniques? De même l'ossification normale présente une telle complexité que, malgré les recherches très étendues de nombreux et habiles savants, armés de couteaux, de scies et de microscopes, l'accord est loin d'être fait sur tous les points. Mais dans le rachitisme, le savant est pris dans un inextricable chaos, et c'est à travers un dédale de cartilage, d'os, de tissu ostéoïde, de moelle rouge, de cartilage calcifié et de tissu conjonctif qu'il doit suivre le fil rouge qui conduit à la solution du problème thérapeutique. A cela s'ajoute le fait que le rachitisme guérit déjà spontanément, et cette considération doit entrer en ligne de compte dans l'appréciation de l'action thérapeutique du phosphore.

Ainsi donc, des difficultés sans nombre, au moins pour arriver à une preuve anatomique.

Ces difficultés sont si grandes que, pour ma part,

après avoir étudié un certain nombre d'os rachitiques qui avaient été soumis à l'influence du phosphore, peu de temps, il est vrai, je ne me crois pas capable de trancher la question et je laisse à l'avenir le soin de nous apprendre quelle est l'action du phosphore chez le rachitique. »

CHAPITRE II

Gies. Maas. Von Korsakow.

Dix ans s'écouleront avant qu'un pédiatre s'emparant de ces si intéressantes données de Wegner, ne publie les résultats d'une tentative de traitement phosphoré du rachitisme.

Pendant ce long intervalle qui sépare Wegner de Kassowitz, à peine trouvons-nous quelques travaux peu importants touchant de près ou de loin la question qui nous occupe :

C'est Gies, qui répète les expériences de Wegner en se servant de l'arsenic et qui conclut à une même action de ces deux agents.

C'est Maas, qui recommence, dès 1872, les mêmes expériences avec le phosphore et qui obtient les mêmes résultats que Wegner.

Dans un même ordre d'idées, citons encore le travail de Reninger (1883) qui chercha quelles sont les modifications de la moelle osseuse au cours de l'intoxication phosphorée. Sur 5 chiens qui reçurent du phosphore pendant 1 mois, 3 seulement montraient une hyperhémie de la moelle. Les deux autres ne présentaient rien de particulier à l'œil nu.

Enfin, nous trouvons quelques remarques sur l'action du phosphore sur le tissu osseux dans le travail de Von Korsakow (1883). Cet auteur donna à deux chiens nourris avec une alimentation pauvre en sels de chaux, du phosphore en nature sous forme de pilules. L'un des deux chiens reçut par jour 2, l'autre 4 pilules contenant 0 gr. 0015 de phosphore, c'est-à-dire une dose qui était loin d'être faible.

Il obtint des modifications au niveau des os tout à fait comparables à celles que l'on remarque à la suite de l'alimentation pauvre en sels calciques, alors que Wegner, lorsqu'il avait donné du phosphore à doses faibles à des animaux soumis à une alimentation pauvre en chaux, avait trouvé qu'il se formait à la place de la couche d'os compact (qui se produit chez les animaux à alimentation calcique) une couche qui en est l'équivalent histologique, c'est-à-dire un tissu ostéoïde épais » (Kissel)

Les deux chiens de von Korsakow moururent d'intoxication phosphorée.

Mais un troisième chien reçut pendant 2 mois et demi des doses de phosphore variant entre 0 gr. 0015 et 3 milligrammes (avec de courtes interruptions); l'appétit se maintint très bon longtemps, et l'animal survécut.

Ce fait va à l'encontre des affirmations de Wegner concernant la sensibilité du chien à l'intoxication phosphorée.

CHAPITRE III

Kassowitz.

C'est en 1883, que Kassowitz publia dans la *Zeitschrift für klinische Medizin*, ses recherches sur l'action du phosphore sur l'ossification, et sur la valeur thérapeutique de ce médicament dans le rachitisme.

Kassowitz y concluait que ses expériences personnelles avaient confirmé les données de Wegner et, en ce qui concerne les résultats de ses essais thérapeutiques, qu'ils avaient été encore plus satisfaisants et qu'il croyait pouvoir les résumer en ces mots : « le phosphore, en substance, donné à petites doses, tout à fait inoffensives pour l'organisme, s'est montré un remède « direct », agissant rapidement et sûrement contre le rachitisme et tous ses symptômes ».

Ainsi donc, Kassowitz, non content d'étudier les effets du phosphore sur l'ossification de l'animal normal, n'avait pas craint d'en rechercher l'action dans le chaos de l'os rachitique qui avait effrayé Wegner. Et Kassowitz nous explique aussitôt son audace apparente : c'est que ce fameux « fil rouge » qui conduit dans le dédale, lui, Kassowitz, il l'a trouvé. Et ce « fil rouge », c'est le vaisseau sanguin.

Aussi, Kassowitz s'empresse-t-il de rappeler ses idées personnelles sur l'ossification et le rachitisme, et c'est ainsi que dès les premières pages de son travail, avant même de nous parler de ses recherches, Kassowitz nous apprend lui-même qu'une idée préconçue a dominé manifestement ses recherches et peut-être va solliciter un peu les résultats.

Dans l'ossification normale, pour Kassowitz, il y a un facteur de premier ordre dont il faut tenir compte : c'est l'influence, négligée jusqu'à lui, des vaisseaux sanguins sur l'ossification et principalement dans le processus de résorption.

L'ossification et le dépôt des sels calcaires sont sous la dépendance d'une régression des vaisseaux sanguins, d'un ralentissement de la circulation.

Au contraire, la résorption du cartilage et de l'os calcifié, la formation des espaces médullaires sont liées à la néoformation vasculaire et à l'intensité plus grande de la circulation.

Et Kassowitz d'ajouter que si le phosphore amène une surproduction d'os compact, on peut prévoir qu'il ischémie le tissu osseux.

De même, dans le rachitisme, le fait premier c'est la vascularisation, c'est le développement exagéré de vaisseaux sanguins anormalement multipliés, étendus et gorgés de sang qui parcourent le tissu producteur d'os. Et ce sont ces vaisseaux qui empêchent par leur présence le dépôt des sels de chaux dans le cartilage et dans l'os nouveau, et par suite, entraînent le ramollissement de l'os.

Le rachitisme n'est plus sous la dépendance d'un

appauvrissement du sang en sels calciques, mais à cette théorie chimique, Kassowitz fait succéder une théorie histologique : d'après lui le rachitisme est dû à une hyperhémie inflammatoire.

Et Kassowitz ajoute : Si le phosphore agit en tissu normal sur les vaisseaux sanguins, il est vraisemblable qu'il agirait de même dans l'os rachitique et irait à l'encontre du processus morbide.

C'est sous l'empire de ces idées, que Kassowitz entreprit les expériences suivantes que nous allons suivre dans le détail, sans nous contenter des conclusions de Kassowitz qui sont les suivantes : A faible dose, le phosphore donne une production d'os compact, accompagnée d'une ischémie osseuse et médullaire.

A doses fortes, il donne des troubles analogues aux phénomènes rachitiques, accompagnées d'une hyperhémie osseuse et médullaire.

Première série d'expériences. — Kassowitz se propose de donner à de jeunes lapins, de petites doses de phosphore, comme l'avait fait Wegner. Et il est ainsi conduit à se demander tout d'abord qu'elle fut la dose employée par ce dernier. Il attire l'attention sur une contradiction existant à ce sujet dans la publication de Wegner : d'après la formule de ses pilules, 0 gr. 03 en tout (trois centigrammes) doivent être répartis en 200 pilules, d'où il suit que chaque pilule contient 0 gr. 00015 (un décilligramme et demi), alors que sur la même page il est indiqué 0 gr. 0015 (soit un milligramme et demi) comme dose quotidienne. Kassowitz

fait remarquer que ce dernier chiffre est dû évidemment à une faute d'impression. Malheureusement, cette dose erronée a été reproduite très souvent dans les manuels de pharmacologie, et Buchner irait même dans une brochure jusqu'à indiquer 15 milligrammes (soit 100 fois plus) comme étant la dose de Wegner. Kassowitz adopte donc 1 décimilligramme et demi pour une pilule.

Il donne cette dose quotidienne à 4 lapins de 6-8 semaines : au lapin n° 1 pendant 12 jours, au lapin n° 2 pendant 24 jours ; au n° 3 pendant 34 jours. Enfin le lapin n° 4 reçoit cette dose pendant 30 jours, puis une dose double pendant 12 jours (3 centimilligrammes par jour). Ce quatrième lapin reçut donc du phosphore pendant 42 jours.

Les quatre animaux parurent bien supporter le phosphore et furent sacrifiés au bout du délai fixé.

Leurs os, et en particulier les os longs, les métacarpiens et les phalanges, furent examinés macroscopiquement, puis, après décalcification préalable dans l'acide azotique dilué, ils furent soumis à l'examen microscopique.

Dans tous ces cas, d'après Kassowitz, on voyait à l'examen d'une coupe longitudinale, absolument ce qu'avait décrit et représenté Wegner : entre le cartilage de conjugaison et la substance spongieuse de la diaphyse se trouvait une bande blanche et compacte, de largeur proportionnée à la durée de la nourriture phosphorée et à l'activité plus ou moins forte de la croissance au niveau des différentes extrémités osseuses

considérées : par exemple, à l'extrémité inférieure, du fémur chez les 4 animaux, elle mesurait 3-4 millimètres, alors que dans les conditions normales, la couche calcifié du cartilage présente une largeur de 1 millimètre au plus. Cette zone compacte se séparait d'une façon assez nette du reste du tissu spongieux à larges mailles, mais il faut bien le dire, ne paraissait pas, sur une coupe étudiée à l'œil nu, avoir une surface aussi dense que la substance osseuse compacte de la diaphyse.

On ne pouvait distinguer à l'œil nu aucune autre modification, à part toutefois que chez un des lapins, chez celui qui avait reçu du phosphore pendant 42 jours (et des doses doubles pendant les 12 derniers jours), la moelle, normalement jaunâtre des épiphyses et de la diaphyse, était remplacée par une moelle rouge et riche en sang.

Pour ce qui est de l'examen microscopique, nous allons citer les termes mêmes de Kassowitz, par souci de la fidélité dans le compte rendu :

« Sur une coupe longitudinale, nous trouvons les différences suivantes d'avec l'os normal : alors que dans ce cas les extrémités supérieures des espaces médullaires primaires se terminent très près au-dessous de la limite de calcification, si bien que la partie de la zone calcifiée qui ne contient pas d'espaces médullaires n'est représentée que par 2 ou 3 cellules cartilagineuses, placées les unes sur les autres, *chez le lapin qui a reçu du phosphore, cette zone calcifiée non pénétrée d'espaces médullaires est nettement élargie, si bien que 5-10 cel-*

lules cartilagineuses à l'intérieur du cartilage calcifié, dépassent la cîme des espaces médullaires. »

Encore plus frappantes, continue Kassowitz, sont les modifications que présentent les deux zones immédiatement sous-jacentes, c'est-à-dire les zones des espaces médullaires primaires et des franges osseuses métaplastiques.

Car alors que dans les conditions normales, cette zone des espaces médullaires développés vers le haut en forme de doigts à peu près parallèles et très près les uns des autres ne s'étend que sur une faible hauteur, et fait place bientôt au tissu spongieux proprement dit, par la fonte de nombreuses travées et par l'élargissement de celles qui persistent, chez les animaux qui ont reçu du phosphore, cette zone qui est précisément ce qui à l'œil nu semble de la substance compacte et qui forme la couche de densification (sans oublier l'élargissement de la zone calcifiée non pénétrée d'espaces médullaires), *cette zone est constituée par du cartilage calcifié qui est traversé par des espaces médullaires extraordinairement allongés, très étroits et non ramifiés.*

Autour de ces derniers, comme à l'état normal, à partir d'une certaine distance de leur extrémité supérieure, commence l'ossification métaplastique, mais par contre, *on ne trouve dans toute cette large zone ni fonte de travée, ni dépôt osseux néoplastique.*

Ainsi donc, conclut Kassowitz, la couche de densification formée sous l'influence du phosphore n'est pas autre chose que l'extension anormale des zones : 1° du

cartilage calcifié; 2° des espaces médullaires primaires et 3° de l'ossification métaplastique du cartilage.

Mais outre l'augmentation si importante de la hauteur, cette couche due au phosphore présente encore d'autres modifications importantes dans sa structure; les espaces médullaires primaires non seulement sont beaucoup plus longs que de coutume mais : 1° sont plus étroits, plus fins que normalement, 2° sont situés à une plus grande distance les uns des autres, et enfin 3° parcourent toute leur hauteur sans se ramifier, si bien que les nombreuses anastomoses latérales qui dans l'os normal les réunissent les unes aux autres manquent complètement ici.

Et ces faits déjà visibles sur une coupe longitudinale sont encore plus faciles à observer sur une coupe transversale.

Sur une coupe transversale, au lieu de l'aspect normal, c'est-à-dire au lieu de ces espaces médullaires larges et de formes si variées qui prennent naissance de la confluence de plusieurs cavités capsulaires absorbées par la formation des espaces médullaires, chez les animaux qui ont reçu du phosphore, ce que l'on voit ce sont des espaces médullaires, indépendants les uns des autres, arrondis, ou tout au plus en forme de biscuit, qui se sont formés d'une ou de deux anciennes cavités capsulaires. Entr'eux persistent les travées cartilagineuses plus larges que normalement et soudées les unes aux autres dans tous les sens.

On trouve cette disposition, même sur des coupes passant beaucoup plus bas, alors même que les travées

cartilagineuses apparaissent déjà comme rongées par la métaplasie qui les borde de franges osseuses. A cause de cette persistance de travées cartilagineuses épaisses séparant des espaces médullaires fins, allongés et sans anastomoses, une grande partie des capsules cartilagineuses se trouvent protégée contre la fonte normale de la travée, fait analogue, dit Kassowitz, à ce qui se passe habituellement chez les oiseaux et chez les amphibiens.

Bien plus, Kassowitz dit avoir vu des capsules cartilagineuses encore fermées, subir la métaplasie osseuse en totalité (à l'exception toutefois d'une petite cavité centrale réservée à la cellule) et donner ainsi en pleine travée cartilagineuse de petits globules osseux ne touchant que par un point la frange métaplastique, fait que Kassowitz, considérait comme un phénomène tout à fait rare dans l'os normal, et caractéristique de la couche de densification due au phosphore.

Plus bas, en s'éloignant du cartilage, à la « Phosphorschicht », fait suite du tissu spongieux ordinaire, avec ses larges espaces médullaires, s'ouvrant largement les uns dans les autres.

Kassowitz conclut que la « Phosphorschicht » est causée par un arrêt de la résorption normale de la travée cartilagineuse et par une moindre formation d'espaces médullaires, c'est-à-dire en définitif, ajoute-t-il, par un arrêt dans le développement vasculaire : les vaisseaux ne pénétrant pas aussi loin dans le cartilage calcifié, restant plus distants les uns des autres, ne s'anastomosant pas aussi richement.

« Une autre interprétation de la Phosphorschicht, dit Kassowitz, ne nous paraît pas possible après des constatations histologiques aussi nettes.

Pour expliquer l'augmentation de hauteur des zones en question, on ne peut penser à une prolifération plus active du cartilage, car en ce cas, le cartilage proliféré non calcifié devrait être aussi augmenté de volume.

On aurait pu penser encore à une production accrue ou accélérée d'os nouveau, mais cette supposition ne trouve pas la moindre confirmation dans l'examen histologique.

Bien plus, il est tout à fait net, que seuls, le retard ou la diminution apportés dans la formation des espaces médullaires est à l'origine de la production de la phosphorschicht dans les parties récentes de la diaphyse. »

Telle est la description que donne Kassowitz des os des lapins n° 1, 2 et 3 de la première série, mais le lapin n° 4 ne présentait pas les mêmes modifications.

Le lapin n° 4 de la 1re série, avait, rappelons-le, reçu du phosphore pendant 42 jours dont 12 à dose double. A l'autopsie, la moelle avait été trouvée rouge et riche en sang alors que les autres lapins avaient une moelle jaunâtre.

A l'examen des os, Kassowitz trouve au niveau de quelques extrémités osseuses (et c'étaient celles qui ont la croissance la plus active) c'est-à-dire à l'extrémité supérieure du tibia et à l'extrémité inférieure du fémur une modification assez étonnante : il existait bien, également, à l'œil nu une couche de densification très nette et importante, mais le microscope montrait qu'ici les

espaces médullaires ne s'arrêtaient pas ici comme chez les autres lapins, sur une ligne bien droite en arrière de la limite de calcification mais que la plupart des espaces médullaires récemment formés paraissaient s'être développés plus vite que normalement et s'avançaient jusque tout près de la limite de calcification. Leur progression s'était faite selon une ligne irrégulière.

Les espaces médullaires eux-mêmes étaient élargis à leurs extrémités supérieures et avaient une forme irrégulière et sinueuse. Fait singulier : ces extrémités supérieures étaient remplies de globules sanguins alors que chez les trois autres lapins, conformes en cela à l'état normal, les extrémités supérieures des espaces médullaires primaires ne contenaient que de rares globules sanguins entre les jeunes cellules médullaires.

De même, à l'intérieur des espaces médullaires, les vaisseaux sanguins paraissaient étonnamment larges et gonflés de sang.

Il ne restait plus que de rares cellules adipeuses, la plus grande partie étant disparue. Et sur ce tissu médullaire éclairci par la disparition de ses cellules adipeuses, le réseau vasculaire, injecté de sang, ressortait avec la plus grande netteté.

Ainsi donc, ce lapin, présentait des lésions très différentes de celles des autres lapins chez lesquels les modifications osseuses causées par le phosphore étaient accompagnées d'une moindre formation d'espaces médullaires et d'une diminution dans le développement des vaisseaux. Kassowitz se demanda alors si ces lésions devraient être rapportées à un hasard, ou bien si la dose

de phosphore ne s'était pas trouvée trop forte pour ce lapin qui ne pesait que 350 grammes au lieu de 500 à 600 grammes.

Aussi entreprit-il de rechercher par de nouvelles expériences, quelles modifications osseuses produiraient des doses plus fortes de phosphore.

Deuxième série d'expériences (**Lapins : doses fortes**). — Quatre lapins du poids de 400 à 600 grammes reçoivent quotidiennement deux pilules de 2 décimilligrammes, (soit en tout 4 décimilligrammes par jour).

Trois d'entre eux se portent bien pendant toute la durée de l'expérience; le quatrième perd l'appétit et maigrit dans les derniers jours.

Ils sont sacrifiés, et à l'autopsie, on ne trouve rien au niveau des organes internes, mais le quatrième présente une affection hépatique qui, aussi bien à l'œil nu qu'à l'examen microscopique, se montre de nature cirrhotique, avec développement de tissu conjonctif et altération profonde du parenchyme comparable en tous points à ce que Wegner avait décrit comme succédant à l'administration de fortes doses de phosphore.

En ce qui concerne les os, déjà à l'examen à l'œil nu ils paraissent très altérés; la moelle diaphysaire est rouge et injectée de sang, le cartilage de conjugaison est nettement élargi surtout au niveau des extrémités osseuses où la croissance est intense.

Dans tous les cas, dit Kassowitz, il existait une « Phosphorschicht » très nette, mais celle-ci, déjà à

l'œil nu, paraissait moins dense et cela surtout chez le lapin cirrhotique.

L'examen microscopique des coupes longitudinales des extrémités osseuses montrait les particularités suivantes :

La zone des cellules cartilagineuses proliférées et des colonnes cellulaires était dans tous les cas nettement élargie. Les phénomènes de prolifération étaient exagérés de façon importante et dans le cas du lapin cirrhotique qui présentait les modifications les plus étendues, les colonnes cellulaires ne possédaient plus leur disposition normale *et paraissaient déviées de côté et d'autre.*

Les travées cartilagineuses intercellulaires présentaient, dit Kassowitz, une structure striée comme dans des cas de rachitisme très prononcé, « ce qui est dû à une structure moins serrée des fibrilles cartilagineuses ».

Chez le lapin qui présentait les plus fortes lésions, on voyait même *quelques vaisseaux sanguins, qui venaient du périchondre à travers le cartilage non modifié, et s'égaraient dans la zone des colonnes cellulaires en se dirigeant vers les espaces médullaires.* Phénomène qui, comme on le sait, prend de grandes proportions dans le rachitisme, qui existe d'ailleurs chez l'enfant normal, mais qui constitue une anomalie de premier ordre chez le lapin.

En relation avec cette modification dans la disposition des colonnes cellulaires, il existait des irrégularités dans la zone de calcification qui semblait sinueuse.

Les espaces médullaires primaires s'étendaient jusque immédiatement contre la limite de calcification; leurs extrémités supérieures, c'est-à-dire leurs parties les plus récentes, étaient enflées en massues, élargies et toujours gonflées de sang.

La zone de densification avait le même aspect que chez les lapins qui avaient reçu le phosphore à petites doses, c'est-à-dire était formée d'espaces médullaires allongés, relativement étroits.

Cependant par places on trouvait des espaces médullaires déjà plus larges, de conformation irrégulière, enfermant des vaisseaux sanguins, élargis et fortement injectés.

Mais chez le lapin au foie cirrhotique, la couche de densification était en quelque sorte divisée en deux parties situées l'une au-dessus de l'autre par plusieurs espaces médullaires confluents, étendus surtout dans le sens transversal, si bien que cette zone ne présentait que de rares travées étroites, ce qui rendait l'os particulièrement fragile à ce niveau.

De plus, la moelle osseuse aussi bien au niveau des espaces médullaires que dans la cavité diaphysaire était tout à fait privée de graisse, ou du moins ne possédait plus que de rares cellules adipeuses.

Dans le cas qui s'accompagnait de cirrhose on trouvait aux extrémités du tibia des suffusions sanguines absolument comme dans le rachitisme. Enfin pour compléter ce tableau de rachitisme, il s'était déposé dans deux de ces cas des productions ostéoïdes, en grillage, au niveau du périoste diaphysaire anormalement hyperhémié.

Dans l'os compact de la diaphyse, les phénomènes de raréfaction avaient atteint le plus haut degré et il existait par endroits de grands espaces dus à la résorption osseuse et occupés par des vaisseaux sanguins.

De cette série d'expériences, Kassowitz conclut que les lésions trouvées chez le lapin n° 4 de la première série étaient bien sous la dépendance du phosphore et que, par suite, les doses de 1 décimilligramme 5 par jour représentaient la limite au delà de laquelle aux phénomènes de densification s'ajoutaient des manifestations plus ou moins nettes d'irritation inflammatoire accompagnées d'une exagération de la résorption osseuse.

Troisième série d'expériences (lapins : faibles doses). — Pour faire la contre-épreuve, Kassowitz donne encore à deux lapins des doses faibles de phosphore (un décimilligramme). A l'un, il donne cette dose quotidiennement. A l'autre, il ne la donne que tous les deux jours.

Dans les deux cas, l'expérience dure trois semaines, et il obtient chez les deux animaux une belle couche de densification qui offre la même structure que celle des animaux de la première série, sans manifestations congestives du côté des vaisseaux.

Quatrième série d'expériences (poules : fortes doses) — Cette fois, Kassowitz expérimente sur des poules à l'époque de la croissance.

Il donne à trois poules pendant 35, 40 et 44 jours des pilules de 2 décimilligrammes chaque.

Les deux premières reçoivent 1 pilule par jour, la troisième reçoit pendant 24 jours 1 pilule et pendant les 20 derniers jours 2 pilules par jour (soit 4 décimilligrammes).

Les deux premières ne présentent aucune manifestation morbide durant leur vie.

La troisième supporta aussi jusqu'au bout cette médication, mais à partir de la 5e semaine, apparut une certaine lourdeur dans la marche qui augmenta rapidement jusqu'à la 7e semaine, époque à laquelle cette poule ne pouvait plus du tout se tenir sur ses pattes. Elle restait blottie continuellement et se mouvait à peine sur place lorsqu'on l'excitait ou l'effrayait. Kassowitz se souvenait de la poule de Wegner et s'attendait à trouver à l'autopsie une occlusion complète du canal médullaire; mais à son grand étonnement, il trouva une disjonction presque complète des épiphyses de tous les os des membres inférieurs et même des phalanges. Toutes les épiphyses, sans exception étaient ainsi ballantes sur les diaphyses et il fallut la plus grande douceur dans les manipulations pour ne pas provoquer leur séparation lors du prélèvement des os.

En outre, sur une coupe longitudinale, toutes les diaphyses paraissaient épaissies et les cavités médullaires diminuées et remplies pour la plus grande partie par une production osseuse présentant grossièrement l'aspect de treillis.

L'os en totalité, y compris les cartilages épiphysaires et le périoste étaient hyperhémiés au plus point. Quant à l'examen microscopique, il fut rendu un peu malaisé

par cette tendance des épiphyses à se séparer de la diaphyse, et ce n'est qu'à grand'peine que l'on réussit à obtenir des coupes entières de phalanges et de métacarpiens.

La zone des cellules proliférées et hypertrophiées (qui chez les poules ne présente jamais de séries cellulaires régulièrement ordonnées) est augmentée de volume dans d'énormes proportions en comparaison de la normale, et cela surtout au niveau des plus grands os, où l'on voit de nombreux canaux vasculaires du cartilage, ramifiés et remplis de sang, qui pénètrent au niveau du périchondre et descendent à la rencontre des espaces médullaires primaires qui montent vers eux.

Ces espaces médullaires sont ici, comme dans la couche de densification des lapins, allongés d'une façon tout à fait anormale, mais d'autre part, ainsi que chez les lapins où les phénomènes d'irritation ont prédominé, ils sont très hyperhémiés et élargis d'une façon très nette au niveau de leur extrémité en cul-de-sac. Très ramifiés, ils pénètrent de longueurs très inégales dans le cartilage calcifié. La calcification de ce dernier est souvent interrompue et irrégulière.

Au-dessous de cette couche des espaces médullaires, augmentée de volume de façon énorme, à l'endroit même où le tissu spongieux proprement dit devait commencer, on voyait, séparant l'os et le cartilage, un tissu médullaire, mou, riche en cellulles, contenant de nombreuses cellules géantes de formes variées.

Des vaisseaux sanguins, très larges et extrêmement abondants, parcouraient le tissu médullaire où l'on ne

voyait émerger que de loin en loin comme des îlots séparés les uns des autres, les restes des anciennes travées spongieuses qui gardaient encore les signes manifestes de leur origine métaplastique.

La continuité de la chondro-épiphyse et de la diaphyse était aussi détruite.

Plus loin, en descendant, l'ancienne cavité médullaire, à l'exception d'une petite partie qui avait persisté, était comblée par une néoformation osseuse, spongioïde, très irrégulière dans laquelle on constatait, en rapport avec les lumières vasculaires géantes et remplies de sang des manifestations de fonte extraordinairement violentes, avec formation de cavités de résorption très découpées et des cellules géantes énormes.

Cette fonte et cette raréfaction avaient lieu aussi sur toute la substance compacte qui, en plusieurs endroits, était percée comme un crible, par de nombreux canaux vasculaires, ce qui lui donnait l'apparence de tissu spongieux.

Chez les deux autres poules et au niveau des extrémités supérieures de cette première poule, on trouvait aussi d'importants phénomènes d'irritation, mais sans qu'ils atteignissent le haut degré que l'on trouvait au niveau des membres inférieurs.

En outre, on trouvait au niveau de quelques extrémités osseuses des phénomènes de densification très nets. Et c'est ici que, d'après Kassowitz, on voyait avec plus de netteté encore que chez les lapins que toute la couche de densification était due exclusivement à un

retard apporté dans la fonte normale du cartilage calcifié et occupé par l'ossification métaplastique.

Car, dit-il, la zone des espaces médullaires primaires qui s'étendent parallèlement vers le haut (zone qui normalement n'a qu'une faible hauteur et est remplacée rapidement par du tissu spongieux à larges mailles par suite d'une fonte des travées et d'un dépôt néoplastique sur leurs débris), chez les poules nourries au phosphore, cette zone est agrandie jusqu'à occuper 3 et 4 millimètres, au niveau des extrémités osseuses indemnes de tout phénomène d'irritation.

Cette augmentation de hauteur de cette zone était nette surtout sur une coupe transversale : alors que normalement on ne peut faire passer qu'une coupe au plus par cette zone où les cimes des espaces médullaires apparaissent comme des trous indépendants les uns des autres, et où l'on ne rencontre pas comme on le trouvera plus bas des espaces médullaires confluents entre des travées osseuses épaissies, chez ces poules, au contraire, on pouvait faire un grand nombre de coupes présentant cet aspect de trous qui est dû à la section de tubes médullaires anormalement allongés.

Mais chez ces poules, on ne trouvait jamais la phosphorschicht absolument pure de phénomènes d'irritation. Aussi Kassowitz résolut-il de chercher par une nouvelle série d'expériences à produire chez des poules, par de petites doses de phosphore une action densifiante sans mélange de phénomènes irritatifs.

Mais auparavant Kassowitz nous fait part d'un fait troublant.

La poule de contrôle. — En même temps que la série précédente, Kassowitz, dans le but d'avoir un animal de contrôle, avait nourri dans la même cage une quatrième poule, sans lui donner de phosphore, et après 44 jours, quand il examina les os il s'aperçut à son grand étonnement qu'ils s'écartaient très nettement de la structure normale. On y voyait en effet que la zone des espaces médullaires était très haute, avec des espaces médullaires allongés en fins boyaux indépendants les uns des autres.

A part cela, tout était normal : non vascularisation du cartilage, hauteur habituelle du cartilage, état graisseux de la moelle.

Kassowitz en conclut qu'il avait obtenu sans le vouloir cette « Phosphorschicht », pure, cette fois, de toute trace de manifestation inflammatoire.

Kassowitz rejetait l'hypothèse d'une erreur dans l'administration du phosphore, car cette poule était de couleur bien différente et ne pouvait avoir reçu de phosphore par hasard. Il supposa donc pour expliquer cette phosphorschicht que la poule avait picoré un peu de phosphore apporté sur le sol de la cage par les matières fécales des autres poules ou bien qu'elle avait respiré des vapeurs phosphorées de même provenance, en quantité faible mais suffisante pour produire l'action densifiante du phosphore.

Il se rappelait que semblable mésaventure était arrivée à Gies, lorsqu'il expérimentait sur des lapins pour chercher l'action de petites doses d'arsenic sur les os. Gies avait obtenu les mêmes modifications chez les animaux témoins que chez les animaux en expérience.

Kassowitz adopta donc, sans plus d'émotion, cette explication et entrepris la série suivante.

Cinquième série (**Poules : doses faibles**). — Il donne 1 décimilligramme par jour à des poules dont il n'indique ni l'âge ni le poids, ni le nombre et dit avoir obtenu des manifestations de densification très nettes, même lorsqu'il ne donnait le phosphore que tous les 2 ou 3 jours.

Pas de manifestations irritatives dans ce cas, mais, même en continuant pendant des mois l'administration de phosphore, il n'obtint jamais l'oblitération de la cavité médullaire.

Sixième série (**Poules : doses croissantes**). — Il donne pendant 70 jours, 3 mois, 4 mois du phosphore à doses progressivement croissantes de 1 à 3 décimilligrammes.

En ces cas, il obtient toujours des phénomènes d'irritation très marqués : dépôts ostéoïdes sur les faces de la diaphyse, ostéïte raréfiante marquée dans le tissu compact, développement surabondant du cartilage fortement vascularisé.

La cavité médullaire n'était pas, comme le dit Wegner « à peu près comblée par de la substance osseuse compacte », mais elle était remplie par une production osseuse irrégulière, à larges mailles et riche en sang, dont les travées n'avaient peut-être pas le caractère d'os endochondral, mais d'une formation de tissu osseux jeune présentant l'aspect d'un réseau ostéoïde.

Kassowitz d'ajouter que ce tissu osseux qui remplissait à peu près la cavité médullaire, n'avait ni au point de vue de l'origine, ni sous le rapport de la structure,

rien de commun avec la couche due au phosphore de la région sub-épiphysaire.

Cette dernière se formait par suite du retard dans la fonte des travées de cartilage calcifié et ossifié par métaplasie, alors qu'au niveau du canal médullaire, il s'était formé sous l'influence du phosphore de la substance osseuse là où ne préexistait ni cartilage, ni os, mais simplement de la moelle.

Kassowitz attribuait à cette néoformation osseuse à l'intérieur du canal médullaire, la même pathogénie qu'à la néoformation osseuse sur la surface diaphysaire. C'était, d'après lui, dans les deux cas, des phénomènes d'irritation : d'un côté, périostite ossifiante; de l'autre, ostéomyélite ossifiante.

Telles sont les expériences de Kassowitz et l'interprétation qu'il donne de ses résultats.

En résumé, à faible dose (1 décimilligramme à 1 décimilligramme et demi), le phosphore amène la production d'une « Phosphorschicht », qui au microscope se montre formée par l'augmentation d'importance de la zone du cartilage hypertrophique et de la zone ossiforme, et ce, par le moyen d'une diminution dans la vascularisation et dans la résorption osseuse et cartilagineuse.

A doses plus fortes (3 décimilligrammes et au-dessus), à cette « Phosphorschicht » viennent s'ajouter des modifications nouvelles, et à vrai dire toute opposées : vascularisation, hyperhémie de la moelle, de l'os et du cartilage, irrégularité de la ligne d'ossification.

Ces modifications sont relatées par Kassowitz avec une précision et un luxe de détail qui témoignent du soin apporté dans l'examen microscopique, et cela nous change un peu du travail de Wegner.

De même, Kassowitz nous renseigne assez exactement sur les doses données, sur l'âge de ses animaux. Mais malheureusement il a omis parfois, pour ses poules par exemple, d'en faire connaître le poids, ce qui est infiniment regrettable, cela nous empêchant de faire la réduction de la dose à 1 kilogramme d'animal, de pouvoir ainsi comparer des choses comparables, et apprécier dans quelle mesure les expérimentateurs suivants se sont tenus dans les mêmes conditions d'expérience que Kassowitz.

Aux lapins nos 1, 2 et 3 de sa première série (doses faibles), il donna 0 gr. 00015. Ces animaux ayant des poids variant entre 500-600 grammes, il s'en suit que la dose de phosphore par kilogramme était de 0 gr. 00025 à 3 décimilligrammes.

Au lapin n° 4 de cette première série, il donna successivement 0 gr. 00015, puis 3 décimilligrammes. Le poid initial de ce lapin étant de 350 grammes, cette dose correspond donc, en tenant compte de l'augmentation de poids de l'animal, à une quantité de phosphore variant entre 0 gr. 00045 et 6 décimilligrammes par kilogramme.

Dans la série n° 2 (doses fortes), Kassowitz se servit de lapins de 400-600 grammes et leur administra 4 décimilligrammes par jour, soit 8 décimilligrammes par kilogramme.

Il est permis de supposer que les lapins de la 3e série (doses faibles) ne différaient pas beaucoup des animaux des séries précédentes et nous pouvons par suite leur attribuer approximativement la dose de 2 décimilligrammes par kilogramme. Quant aux poules, nous ignorons absolument leur poids.

Mais le gros reproche que l'on doit adresser à Kassowitz, c'est l'absence d'animaux de contrôle. Dans toutes ces expériences qui comprennent 10 lapins et un plus grand nombre de poules, on ne trouve mentionné qu'un seul animal de contrôle : la poule n° 4 de la quatrième série, et cette poule présente précisément la « Phosphorschicht » tout comme les autres animaux. On peut accepter l'explication qu'en propose Kassowitz, mais il nous reste cependant une inquiétude bien légitime. Cette poule était-elle bien anormale, elle aussi, comme le prétend Kassowitz? Et ne peut-on pas se demander si les animaux à phosphore ne seraient pas plutôt moins éloignés de la normale que Kassowitz, en quête des modifications si nettes annoncées par Wegner, n'était porté à le croire?

Que Kassowitz ait provoqué par l'administration du phosphore à différentes doses des troubles de l'ossification, cela ne paraît pas douteux, mais que ces modifications histologiques qu'il décrit sous le nom de « Phosphorschicht » correspondent bien à ce que Wegner avait décrit, voilà ce qui est beaucoup moins évident, et nous nous réservons de revenir sur cette question lorsque nous aurons rapporté avec la même fidélité les recherches des expérimentateurs suivants et nos expériences personnelles.

CHAPITRE IV

Kissel.

En février 1886, le Docteur A. Kissel, privat-docent de médecine infantile à l'Université de Moscou, fut amené de la façon suivante à recommencer lui aussi les expériences de Wegner.

Il étudiait l'action de petites doses de phosphore sur les différents organes des jeunes animaux, et au cours de leur autopsie, il eut la curiosité de faire connaissance de ces fameuses modifications osseuses qui avaient été le point de départ de la médication phosphorée du rachitisme. A son grand étonnement, il ne trouva aucune « Phosphorschicht » ! Cela le décida à reprendre ces expériences. Ce sont leurs résultats qu'il fit connaître dans son article paru dans le tome 144 des archives de Virchow.

Kissel nous y donne les renseignements les plus précis sur la manière dont il avait réglé son expérimentation.

Comme animal, il choisit le chien; il se procurait une chienne pleine, et, quand sa portée était née de 4 à 5 semaines, il y réservait des animaux de contrôle de poids comparables à ceux des animaux destinés à rece-

voir du phosphore. Il laissait ces chiens à la nourriture maternelle.

Le phosphore était administré sous forme d'huile phosphorée qu'il préparait lui-même avec le plus grand soin. Sa solution était au 1/2000, et il avait calculé avec précision la quantité de phosphore contenue dans une goutte : elle était de 0 gr. 0000097, soit approximativement de 1 centimilligramme.

Quant aux doses qu'il donne à ses chiens, il nous les fait connaître exactement et donne les raisons qui les lui ont fait choisir. D'après lui, les doses de Wegner sont trop fortes (15 centimilligrammes), car les chiens sont très sensibles au phosphore. D'autre part, il pense qu'il n'est pas intéressant d'étudier l'action de doses aussi fortes parce qu'elles s'éloignent trop des doses employées en thérapeutique infantile, et dans le but de se rapprocher de celles-ci, il décide de donner à ses chiens 5 centimilligrammes par kilogramme, soit 2 gouttes de sa solution par 300 grammes de chien.

Il commence par donner à une série d'animaux des doses de 20 centimilligrammes pour des chiens de 2 kilogrammes, soit 1 centimilligramme par 100 grammes d'animal, et il obtient des phénomènes d'intoxication.

Il se vit donc obligé de diminuer la dose et donne à une seconde série 1 centimilligramme par 200 grammes jusqu'à la fin du temps d'expérience. A l'examen des os, il ne trouve pas de couche désirée et entreprend une troisième série.

Dans celle-ci, il administre 1 centimilligramme par 300 grammes de chien et par 200 grammes de lapin.

Enfin, il donne des tableaux contenant les poids hebdomadaires de ses animaux et en regard le nombre de gouttes de sa solution qu'ils recevaient.

Nous pensons ne pouvoir mieux faire que de reproduire la traduction des protocoles de ses différentes séries d'expériences :

Première catégorie.

Cinq chiens en parfaite santé, nés au commencement de février 1886, reçoivent le lait maternel : à trois d'entr'eux on donne du phosphore (n° 1, 2 et 3); deux resteront pour le contrôle. L'expérience commence le 5 mars.

Du 5 mars au 21 avril inclus, les chiens se développent tous bien; ils sont constamment gais et dispos et mangent avec grand appétit.

Le 21 avril, on remarque que *le chien n°* 1 devient fatigué et apathique; il reste blotti dans les coins sombres. Cela dure 3 à 4 jours; après quoi, on n'observe plus rien de semblable.

Le 1^er^ mai, de nouveau, on remarque que le chien n° 1 s'ennuie; de nouveau il affectionne les coins sombres, et mange manifestement moins que ses compagnons; rien de plus à noter.

Jusqu'au 30 avril, le poids du chien progresse assez rapidement et de façon continue. Le 3 mai, on remarque que le chien dépérit; mais, pas plus qu'auparavant, il ne se distingue en rien des autres chiens. Puis comme le tableau publié par Kissel le montre, son poids commence à osciller. Le 20 juin, le développement de ce chien régresse visiblement. Dans les 2 derniers mois, l'appétit est diminué, mais à part cela, rien ne le distingue des autres.

Le mauvais état de santé de ces derniers temps, détermine Kissel à le sacrifier, en même temps que le chien n° 4 qui lui correspondait en poids et servait de témoin.

Kissel fut très surpris par les résultats de l'autopsie :

Le chien n° 1, celui qui avait reçu du phosphore, présentait ce qui suit :

Le pannicule adipeux sous-cutané mal développé, faible, de nuance rosée.

Dans la cavité thoracique, environ 100 centimètres cubes de liquide séreux, transparent.

Dans la cavité abdominale, environ 200 centimètres cubes de liquide semblable.

Les poumons, aérés, de couleur rouge sombre, ne présentent aucune densification.

Les deux plèvres sont lisses, transparentes, sans modification.

La musculature du cœur à la coupe présente une teinte jaune très nette.

Le foie de couleur jaune pâle, rosé, dur, cassant, crie à la coupe. Sa capsule est épaisse. La vésicule biliaire est remplie d'un liquide jaune vert épais.

Les parties du foie, de l'intestin et du mésentère qui sont au contact de la vésicule, sont colorés en vert.

Dans les reins, l'écorce est hyperhémiée, la substance médullaire pâle, la surface est pâle. La capsule se laisse facilement enlever.

Le pancréas, est pâle, exsangue.

Les muqueuses de l'estomac et de l'intestin sont pâles et de nuance jaune pâle, recouvertes d'une grande quantité de mucus.

Le sang est fluide et rouge clair.

Le foie pesait 100 grammes.

L'autopsie du *chien n°* 4 (chien témoin) donna un tableau tout opposé à celui décrit pour le n° 1.

Tous les organes sont normaux. Le tissu adipeux sous-cutané est abondant, de couleur blanche. On ne trouve de nuance jaune au niveau du parenchyme d'aucun organe.

Le foie est mou, de couleur rouge sombre; son poids est de 167 grammes.

Le chien n° 2 reçut du phosphore aussi à partir du 5 mars, et se développa parfaitement bien jusqu'au 14 mai, augmentant régulièrement de poids et ne différant en rien de l'animal de contrôle n° 5.

Le 14 mai, Kissel remarqua que le chien commençait à maigrir sans raison, devenait fatigué et apathique et que son appétit diminuait visiblement. Rien d'autre à noter.

Le 29 mai, le chien n° 2 et le chien n° 5 furent sacrifiés. A l'autopsie du *chien n°* 2 on trouva :

Poumons libres, aérés, de couleur marbrée dans les parties supérieures et rouge sombre dans les inférieures.

L'oreillette est remplie de caillots de sang noir. La musculature du cœur montrait à la coupe une coloration jaunâtre.

La vésicule biliaire remplie d'un liquide filant jaune verdâtre. Les parties du foie qui se trouvent près du vésicule sont colorées en vert.

Le foie est gros, épais, uniformément coloré en jaune clair.

Le sang est partout liquide, rouge clair.

Les muqueuses gastriques et intestinales sont très pâles avec coloration jaune clair.

A l'autopsie du *chien* n° 5, tous les organes furent trouvés normaux.

Le pannicule adipeux très abondant. Dans les organes, aucune trace de couleur jaune. Le foie est gros, rouge sombre, rempli de sang.

Dans les vaisseaux, un sang sombre et épais.

Le chien n° *3* se développa du 5 mars au 12 août d'une façon tout à fait normale, et se distinguait des autres chiens par sa bonne santé.

Le 12 août, on remarque qu'il s'ennuie, se blottit dans les coins sombres, mais ne présente pas d'autres particularités.

Après 2 à 3 jours, il se remet tout à fait.

Le 8 septembre de nouveau, sa santé s'altère; il perd l'appétit il commence à dépérir et devient apathique.

Il est sacrifié le 10 septembre. A l'autopsie, on constate :

Le pannicule adipeux est rare et très mince. Les poumons sont tout à fait libres, et colorés en rose uniformément; ils contiennent un peu de sang, sont gonflés sur les bords.

Quelques régions qui comprennent une grande partie d'un lobe, sont vides d'air, de consistance analogue à celle de la peau, ratatinées. Mais pas de noyaux d'induration.

Les deux plèvres sont lisses, sans altérations et ne contiennent pas de liquide.

Le péricarde est pauvre en graisse et flottant. La musculature du cœur est pâle, flasque, exsangue et montre à la coupe une coloration jaunâtre.

Le foie n'est pas gros, de couleur sombre rouge brun.

Les parties touchant la vésicule biliaire sont colorées en jaune clair; le tissu du foie est dense, très déchirable. La coupe donne un aspect de noix de muscade.

La vésicule biliaire est remplie de liquide jaune vert, filant. Le tissu du foie crie à la coupe.

La rate est flasque.

Les capsules des reins s'enlèvent avec peine et arrachent du parenchyme rénal.

Les muqueuses de l'estomac et de l'intestin sont pâles avec une teinte jaunâtre.

Les os de tous ces animaux ne montraient à un examen minutieux aucune modification de la normale.

Deuxième catégorie.

1re série. — Neuf chiens, d'une même mère, tous très bien nourris, 5 d'entr'eux (nos 6, 7, 8, 9 et 10) reçoivent du phosphore à partir du 15 juin, 2 à partir du 30 août (nos 11 et no 13).

Les deux derniers sont réservés comme animaux de contrôle (nos 12 et 14). Les résultats des pesées et le nombre de gouttes de solution donné à chaque chien sont indiqués dans le tableau no 2 (Voir travail de Kissel).

4 chiens (nos 7, 9, 12, 13) ne présentent pendant tout le temps d'observation absolument aucune modification de la normale. L'appétit reste bon jusqu'à la fin. L'autopsie ne montra absolument aucune différence entre les organes des animaux qui reçurent du phosphore et ceux qui n'en avaient pas reçu, si ce n'est que chez les premiers le pannicule adipeux était mal développé, blanc et sans consistance. Les os ne montraient pas la moindre modification.

Les chiens restants (nos 6, 8, 10, 11 et 14) se développent tout à fait normalement; jusqu'au 17 septembre, ils augmentent rapidement et ne présentent rien d'anormal.

Le 18 septembre, subitement *les chiens nos 8 et* 11 tombent malades : absence complète d'appétit, violents vomissements et diarrhée; ils meurent en 2 jours.

Dans les jours suivants, *3 encore devinrent malades* (nos 6, 10, 14) et moururent bientôt.

A l'autopsie de ces animaux, on trouva des modifications tout à fait semblables. C'est pourquoi je m'autorise à ne donner ici que le protocole d'autopsie du no 8 (21 septembre) :

Pannicule adipeux peu développé. La cavité pleurale est libre; la surface de la plèvre est lisse, transparente. Le parenchyme du poumon est pâle, anémié, contient assez de sang ; pas d'induration.

Le péricarde est peu graisseux, la musculature cardiaque est pâle et flasque.

Les cavités cardiaques remplies de concrétions de sang épais.

Le foie est très mou, pâle, se déchirant facilement et anémié à la coupe. Les limites des lobes ne sont pas nettes.

La vésicule biliaire est distendue par une grande quantité de liquide épais, filant, vert rougeâtre foncé. Aux endroits où le foie est à son contact, il est jaune.

Dans les reins, l'écorce et la substance médullaires sont nette-

ment distinctes l'une de l'autre, car la première porte des stries blanchâtres.

La capsule emporte avec elle des morceaux de parenchyme.

La rate et le pancréas ne présentent pas de particularités.

Sur la surface des muqueuses gastriques on trouve des hémorrhagies sous-muqueuses et de petites enflures molles, les deux en nombre important. Dans l'intestin, mêmes hémorrhagies et tuméfaction.

Le sang est sombre et épais.

A l'examen macroscopique des os de ces animaux morts subitement on ne remarque rien d'anormal :

On ne trouve les mêmes modifications que dans les os des autres animaux de cette catégorie.

2e série. — *3 chiens* (nos 15, 16, 17) tous d'une même mère, âgés de 5 semaines. Les deux premiers seuls reçoivent du phosphore; l'expérience commence le 4 octobre 1886 et dure 1 mois et demi. Au début, le poids des chiens était à peu près le même (environ 450 grammes). Aussi on commença à administrer quotidiennement 2 centimilligrammes.

Les doses furent augmentées plus tard, mais toujours dans les limites déterminées à l'avance : 1 centimilligramme par 200 grammes de poids.

Les chiens restèrent tout à fait normaux avec seulement cette différence que ceux qui n'avaient pas reçu de phosphore, se développaient un peu mieux.

Il ne survint aucune manifestation morbide.

A l'autopsie, comme dans la série précédente de 9 chiens, on trouva le pannicule adipeux beaucoup moins développé, chez les chiens ayant reçu du phosphore que chez les animaux de contrôlé.

La graisse était un peu moins blanche.

Il n'arriva pas une fois de trouver une nuance jaune dans le foie ou dans les autres parenchymes.

Dans les os de tous ces animaux de cette catégorie, on ne trouva rien d'anormal.

Troisième catégorie.

1re série. — *Chien* no 18. Très bien nourri, poids 1.820 grammes.

L'expérience commence le 25 octobre 1886 (1 centimilligramme par 300 grammes.)

L'animal augmente rapidement de poids et le 26 mars 1887 lorsqu'il est mis à mort, le poids était de 5.400 grammes.

Pendant toute la durée de l'observation (5 mois et 1 jour) la santé du chien se maintint très bonne; pas une fois on ne remarqua quelque chose d'anormal.

La quantité de phosphore que ce chien a reçu s'éleva dans les derniers temps jusqu'à 18 gouttes de la solution, ce qui correspond à 18 centimilligrammes de phosphore pur.

2e série. — *Une famille de chiens* (nos 19, 20, 21, 22, 23); tous bien portants et bien développés furent soumis à l'expérience trois semaines après la naissance, le 29 mars 1887.

Le phosphore fut donné à 3 chiens (dans la proportion de 1 centimilligramme par 300 grammes de poids.) Deux chiens furent gardés pour le contrôle.

Au bout de peu de temps après le début de l'expérience, on put voir ici comme dans les expériences précédentes, que des chiens nés de la même mère ne se développaient pas aussi rapidement les uns que les autres. Et cela ne dépendait nullement de l'action du phosphore, car les animaux qui se développaient le plus lentement étaient ceux qui, déjà avant le début de l'expérience, avait un poids moins élevé. Il semblait que pour une cause quelconque, ils étaient nés avec moindre aptitude à vivre.

On ne doit pas perdre de vue cette notion, lorsqu'on compare ses observations.

Dans le tableau n° 3, Kissel donne les résultats des pesées et indique les doses administrées.

Pendant toute la durée du temps où l'on observa ces chiens, ils restèrent en parfaite santé.

Leurs poids s'élevaient régulièrement et les doses de phosphore étaient augmentées proportionnellement.

Le 12 mai, 2 chiens (nos 20 et 23) qui, au point de vue du poids et du développement, étaient comparables, furent sacrifiés. Le 14 mai, les chiens nos 19 et 22 et enfin le 19 mai, le chien n° 21.

3e série. — *5 lapins* (nos 24, 25, 26, 27 *et* 28). L'expérience commença le 7 mars 1887, environ 1 mois après la naissance. Tous les animaux étaient bien portants.

Prenant en considération les doses données à ces animaux par les autres auteurs, Kissel leur administrait 1 centimilligramme par 200 grammes de poids. Il leur donna ces doses jusqu'à la fin du temps d'observation. (Voir leurs poids dans le tableau 4 de Kissel.)

Les lapins restèrent parfaitement bien portants.

Le 22 avril, on sacrifie les nos 26 et 27; le 19 mai, le no 25.
Enfin le 22 mai, les 2 derniers nos 24, 28.

Le résultat des autopsies chez tous ces animaux étaient si concordants, dit Kissel, qu'il est inutile d'en dire autre chose que ceci : tous les organes paraissaient absolument normaux.

On ne nota de teinte jaunâtre au niveau d'aucun parenchyme et les animaux parurent en parfait état de nutrition avec une importante couche de graisse.

Les os des animaux qui avaient reçu du phosphore, ne se distinguaient en rien de ceux des animaux témoins.

Nous voyons de l'examen de ces observations précédentes que jamais Kissel, chez aucun animal d'aucune de ses catégories d'expériences, *n'a pu constater une modification quelconque au niveau du tissu osseux* et cela que les animaux aient bien supporté le phosphore comme dans la série 3 ou qu'ils en aient souffert plus ou moins gravement, comme dans les séries 1 et 2.

La couche d'os compact dont parle Wegner, Kissel ne l'a jamais vue à l'examen macroscopique.

Il n'a jamais vu non plus d'augmentation d'importance du tissu spongieux des épiphyses. Mais il insiste beaucoup sur ce fait que les os varient dans des proportions considérables chez les animaux normaux, et qu'il est de toute nécessité, si l'on veut éviter les causes d'erreur, de ne comparer que des animaux de poids voisins. Cette précaution prise, on ne trouve aucune différence entre les os des animaux qui ont reçu du phosphore et ceux des animaux témoins.

Il a voulu mesurer la hauteur de la couche d'os spongieux mais n'a pu obtenir de résultats précis, parce que ce tissu ne se termine pas brusquement, mais se fond insensiblement avec la moelle osseuse et que, par suite,

on manque de point de repère. Cependant, cette mensuration montre que la hauteur de la couche d'os spongieux varie avec le poids de l'animal, mais que pour des animaux de même poids, il n'existe aucune différence entre l'animal qui a reçu du phosphore et celui qui n'en a pas reçu.

Après cet examen macroscopique qui est donc absolument négatif, Kissel passe à l'examen microscopique et il indique avec soin la technique employée par lui. Résumons-la brièvement : il prend les os de même nom chez les différents animaux, et les conserve dans l'alcool absolu ; il lave pendant 24 heures.

Il décalcifie dans une solution d'acide chromique à 1 pour 200 ; la solution était changée tous les 3 ou 4 jours et les os y demeuraient jusqu'à ramollissement. Il insiste sur ce fait qu'il ne faut pas les y laisser trop longtemps.

Puis lavage 24-36 heures à l'eau courante, et passage à l'alcool.

Les pièces furent incluses à la celloïdine.

Il colorait ses pièces au carmin ammoniacal, à l'hématéïne et au picrocarmin de Friedländer.

Telle fut la technique employée par Kissel.

Suivons-le maintenant dans la description des modifications osseuses trouvées à l'examen des coupes.

C'est sur les animaux de la *première catégorie* qu'il trouva les modifications les plus importantes. D'abord les épiphyses sont moins longues que chez les animaux normaux, les travées du tissu spongieux sont moins épaisses, surtout immédiatement au-dessus du cartilage.

Le *cartilage* a les bords moins nets, et ses dimensions sont moins importantes.

La « zone de la substance osseuse jeune » est moins dense et moins importante.

Voilà les premières constatations que l'on peut faire sur une coupe à l'œil nu.

A l'examen microscopique, les travées du tissu spongieux sont moins épaisses et en moins grand nombre.

Les ostéoblastes sont moins nombreux et leurs contours sont peu nets.

Au niveau du cartilage de conjugaison on constata les modifications suivantes : la couche proliférante et la couche de cartilage non modifiée ne possèdent plus la même épaisseur sur toute leur étendue.

Le cartilage sérié n'a plus ses piles cellulaires aussi parallèles ; elles n'occupent pas en général toute la hauteur de la couche, mais soit la partie supérieure, soit la partie inférieure.

La substance fondamentale est augmentée.

La limite inférieure du cartilage de conjugaison est moins nettement rectiligne.

Les cellules cartilagineuses sont moins grosses, plus ratatinées ; leurs noyaux moins nets ; elles sont disposées moins régulièrement que normalement.

Elles sont surtout ratatinées dans les couches inférieures, c'est-à-dire à la limite de la zone des granulations, dans la couche atrophique.

La couche hypertrophique est la moins modifiée.

Kissel note encore l'existence d'une strie colorée entre le cartilage hypertrophique et l'atrophique.

La « zone de granulation » a des limites moins nettes.

A un faible grossissement, on ne voit pas ici cet élargissement des espaces médullaires primaires dans leur partie supérieure ou aucun grand espace sinueux n'a eu le temps de se former. Les cellules sont petites pour la plupart.

En résumé, dit Kissel, les différentes zones sont diminuées de façon importante; elles sont disposées moins régulièrement que dans les conditions normales. La substance fondamentale du cartilage se colore mal, les éléments cellulaires sont plus petits, les noyaux sont moins nets. En ce qui concerne les cellules de la couche atrophique, elles paraissent beaucoup plus ratatinées.

En un mot, dit-il, on a affaire à une simple atrophie du tissu.

Chez les animaux de la deuxième catégorie, Kissel trouve encore une diminution de hauteur de toutes les couches, mais moins importante que pour les os des animaux de la 1re catégorie.

Quant aux animaux de *la troisième catégorie*, leurs os ont paru absolument normaux à Kissel, et pas la moindre trace de « Phosphorschicht ».

De ses expériences, Kissel conclut :

Il n'y a aucune dose de phosphore qui ait eu une action favorable sur l'ossification.

Jamais il n'a pu constater quelque chose d'analogue à ce qui fut figuré par Wegner.

10 centimilligrammes par kilogramme de jeune chien donnent un tableau complet d'intoxication chronique avec atrophie osseuse.

5 centimilligrammes par kilogramme entravent le bon développement de l'organisme.

3 centimilligr. 3 par kilogramme n'ont aucune action.

Par l'intoxication chronique, par de petites doses de phosphore, il a obtenu une atrophie hépatique avec cirrhose.

Et il termine, en disant : « Il n'y a aucune base expérimentale à l'emploi du phosphore dans les maladies des os ».

CHAPITRE V

Miwa et Stoelzner.

C'est sur le conseil d'Heubner, que Miwa et Stoelzner entreprirent en mai 1898, de faire quelques recherches sur l'influence du phosphore sur le développement des os.

Ils reprochaient à Kissel de ne pas s'être servi pour ses expériences personnelles des mêmes animaux, des mêmes doses de phosphore, ni de la même forme médicamenteuse que Wegner et Kassowitz, et ils attribuaient à ces changements apportés par lui dans la conduite de l'expérimentation, la non-concordance de ses résultats avec ceux des auteurs précédents.

Miwa et Stoelzner voulurent se rapprocher des conditions dans lesquelles Wegner et Kassowitz avaient exécuté leurs recherches, et pour cela, ils résolurent de choisir le lapin et la poule au lieu du chien et de donner le phosphore sous la forme pilulaire et non en solution huileuse. Quant aux doses, ils trouvaient que celles de Kissel étaient beaucoup trop faibles.

Ils donnèrent du phosphore à 4 lapins et à 3 poules. Quant aux animaux témoins, ils n'en avaient pas

besoin, nous disent-ils, car ils possédaient à l'avance de nombreuses coupes osseuses normales : ceci tout au moins pour les lapins. Pour se procurer des préparations normales d'os de poules, ils sacrifièrent une quatrième poule.

Lapin n° 1. — Pesait 730 grammes le 19 mai 1896.

Il reçut pendant 33 jours, deux fois par jour la dose de 2 décimilligrammes de phosphore en pilules.

Le 21 juin, il pesait 750 grammes. Il fut sacrifié à cette date.

L'autopsie montra la présence *d'ascite* et un *état cirrhotique* très accentué du foie et une forte hyperhémie veineuse de la rate.

Lapin n° 2. — Pesait 700 grammes le 19 mai 1896.

Il reçut également deux fois par jour 0 milligr. 2 de phosphore.

Dès le début de l'expérience, son état de santé s'altéra de façon extraordinairement progressive.

Le 31 mai (soit, après 12 jours) il fut *trouvé mort* le matin. L'autopsie donne un résultat négatif.

Lapin n° 3. — Pesait 950 grammes le 19 mai 1896.

Il reçut chaque jour deux pilules de 2 décimilligrammes chacune.

Ce lapin fut aussi *très gravement touché dans son état de santé*.

Le 8 juin (après 20 jours de phosphore) il ne pesait que 690 grammes.

Le 8 juin, après midi, la mort paraissant prochaine, on sacrifie l'animal sous chloroforme.

L'autopsie ne permet de constater que la pauvreté en tissu graisseux et la faiblesse de la musculature.

Lapin n° 4. — Pesait 980 grammes le 19 mai 1896.

Il reçut tout d'abord deux fois par jour 2 décimilligrammes de phosphore.

Le 21 juin, il pesait 1.090 grammes.

A partir du 25 juin, on lui donne trois fois par jour 2 décimilligrammes de phosphore.

Le 19 juillet, il ne pesait plus que 910 grammes.

Le 20 juillet (soit après 63 jours de phosphore), il fut sacrifié. L'autopsie de nouveau montra un tissu graisseux peu développé et une musculature faible. Rien au niveau des différents organes.

Poule n° 1. — Pesait 310 grammes le 3 juin 1896.

Reçoit une pilule par jour, soit 2 décimilligrammes. *Meurt* le 13 juin, après 10 jours.

Poule n° 2. — Pesait 320 grammes le 3 juin 1896.

Reçoit 2 décimilligrammes par jour. *Meurt* le 14 juin, soit après 11 jours.

Poule n° 3. — Pesait au début 320 grammes.

Reçoit 1 décimilligramme par jour du 24 juin au 8 août, soit 45 jours. Elle le supporte bien.

Elle est sacrifiée le 8 août.

Miwa et Stoelzner nous disent que lors de l'autopsie ils prélevaient un fragment du crâne, quelque côtes, une vertèbre dorsale, un demi-bassin, une omoplate, un humérus, un tibia et enfin le sternum des poules.

Ils gardaient ces pièces dans de la liqueur de Muller, fréquemment renouvelée jusqu'à ce que les os fussent suffisamment ramollis pour se laisser transpercer d'une aiguille, ce qui n'est possible qu'après des mois.

Les pièces étaient incluses à la celloïdine.

Les coupes étaient pratiquées au microtome de la façon suivante : coupe perpendiculaire aux surfaces, pour les os du crâne, coupe transversale pour les côtes, coupe horizontale des vertèbres, coupe perpendiculaire à l'acétabule pour le bassin; pour l'omoplate, coupe perpendiculaire au fond de la cavité glenoïde; coupe horizontale du sternum, coupe transversale de la diaphyse et longitudinale des épiphyses.

Miwa et Stoelzner exposent ensuite leurs résultats et nous allons nous contenter de les traduire, trop heureux de laisser la parole à ces défenseurs de Wegner.

Chez le lapin n° 1. — Nous avons trouvé les canaux de Havers peu abondants au niveau des os du crâne; dans les autres os, ils étaient nombreux.

Pour la plupart ils étaient étroits, mais au niveau des os du bassin et à l'épiphyse distale du tibia un certain nombre étonnaient par leur largeur.

Au niveau de l'omoplate, nous avons remarqué quelques cavités de résoption plus grandes.

La séparation des parois des canaux et de leur contenu était tantôt rectiligne, tantôt en ligne brisée.

Quelques canaux, surtout au niveau du fémur, près de l'épiphyse proximale, étaient par place recouverts de dépôts très minces de substance osseuse non calcifiée.

Le contenu des canaux de Havers consistait surtout en cellules fusiformes, en substance fondamentale homogène et en vaisseaux.

En quelques os, par exemple les côtes, le tissu osseux présentait des phénomènes d'érosion lacunaire plus développés que dans les autres os, par exemple dans l'humérus.

Ces différences ne dépassaient pas les limites physiologiques.

La moelle osseuse était riche en cellules graisseuses : en quantité énorme dans les épiphyses, en moins grande quantité dans le bassin et dans les côtes, elles manquaient complètement sur les coupes de diaphyse les plus immédiatement voisines du cartilage de conjugaison : leur distribution était donc conforme à la règle.

Les vaisseaux de la moelle n'étaient ni très nombreux, ni rares.

Sur toutes les préparations nous avons vu en assez grand nombre des dépôts très minces de substance osseuse non calcifiée, presque toujours pourvus d'ostéoblastes bien conformés.

Le périoste était mince à la plupart des endroits, mais au voisinage du cartilage de conjugaison il était plus épais, ce qui est normal.

Il s'étendait assez souvent dans l'os sous forme d'espaces médullaires périostés. Nulle part, il ne s'était développé d'ostéophytes périostiques.

Le périoste était riche en cellules, pauvre en vaisseaux.

Au niveau de la limite de l'os et du cartilage, les couches du cartilage modifié et la zone du cartilage calcifié ne présentaient aucune modification.

La ligne d'ossification était rectiligne dans la plupart des préparations. Elle n'était grossièrement sinueuse qu'au niveau des épiphyses proximales du fémur et de l'humérus.

Le tissu spongieux se montrait formé de larges mailles comme normalement.

Les travées osseuses étaient souvent constituées par des couches d'os jeune non calcifié.

Chez le lapin n° 2 nous trouvons les canaux de Havers étroits partout, sauf au niveau de la diaphyse de l'humérus où ils sont plus larges par places.

La corticale de la diaphyse fémorale possède quelques grands espaces de résorption. L'érosion lacunaire était partout très développée. En opposition avec ce fait, les dépôts d'os nouveau non calcifié qui normalement sont abondants dans les os des animaux en croissance, faisaient ici complètement défaut dans la plupart des préparations.

Au niveau de l'épiphyse distale du radius, seulement nous les trouvons relativement plus abondants.

Nous les observons encore à quelques rares endroits des épiphyses du tibia et de l'épiphyse proximale de l'humérus. Partout ailleurs nous en avons constaté l'absence absolue. Les ostéoblastes se comportaient comme les dépôts néoplastiques.

La ligne de calcification était rectiligne dans la plupart des épiphyses, sinueuse seulement dans l'épiphyse proximale du fémur.

Le tissu spongieux était à très larges mailles et n'était en général que très peu développé.

Fait étonnant, chez cet animal, les cellules graisseuses de la moelle n'étaient pas nettement diminuées de nombre.

Chez le lapin n° 3 aussi les canaux de Havers étaient étroits pour le plus grand nombre.

La diaphyse du radius possédait quelques grands « espaces de résorption intraostale ».

L'érosion lacunaire était très marquée ; les dépôts néoplastiques non calcifiés et les ostéoblastes n'existaient que de loin en loin.

Les limites de la calcification étaient sinueuses dans la plupart des épiphyses.

Le tissu spongieux était toujours à larges mailles et était en partie (au niveau des épiphyses proximales de l'humérus et du fémur) moins développé que le tissu spongieux des animaux normaux.

La moelle de cet animal possédait des cellules adipeuses en abondance normale.

Le lapin n° 4 montrait ce fait paradoxal que chez lui l'érosion lacunaire était très peu développée et que en même temps les dépôts néoplastiques non calcifiés et les ostéoblastes manquaient totalement.

Les canaux de Havers étaient étroits.

La moelle osseuse contenait en de nombreux endroits du squelette une substance fondamentale étonnamment homogène (?).

Les cellules graisseuses ou bien manquaient complètement, ou bien étaient atrophiées, par exemple dans les extrémités distales du tibia et du radius.

Les limites de la calcification étaient sinueuses dans la plupart des épiphyses.

Mais il est nécessaire de décrire en détail la structure du tissu spongieux de cet animal.

Dans la plupart des épiphyses, il était peu développé et d'une texture à larges mailles.

Par contre, au niveau des tissus spongieux distaux du tibia et du radius, et proximaux des fémurs se trouvaient des particularités dignes d'être notées. Au niveau de la diaphyse du tibia se trouvait contre le cartilage de conjugaison une couche spongieuse à larges mailles; à celle-ci faisait suite une couche contenant de grandes cavités, enfin à cette dernière succédait une couche osseuse densifiée, presque compacte, qui limitait la cavité médullaire centrale.

Ces couches étaient étroites si bien que la substance spongieuse n'était pas augmentée de volume dans sa totalité.

Ces trois couches étaient visibles aussi au niveau du tissu spongieux de l'extrémité proximale du fémur. Mais ici la troisième couche possédait quelques cavités, si bien que par places, elle perdait son caractère de couche de densification.

Tout autre était l'aspect de l'épiphyse distale du radius ici : le cartilage de conjugaison envoyait de longues dents de cartilage calcifié vers le canal médullaire et ces dents cartilagineuses de plus en plus recouvertes de substance osseuse formaient ainsi un tissu spongieux à mailles étroites, si bien que ces travées toutes parallèles les unes aux autres donnaient à la coupe l'aspect d'une palissade.

Chez la poule n° 1, la moelle osseuse contenait moins de cellules adipeuses que chez l'animal de contrôle. On ne pouvait trouver aucune autre particularité.

L'érosion lacunaire, les dépôts néoplastiques et le tissu spongieux etaient absolument normaux.

Chez la poule n° 2, on voyait la même chose, mais chez elle le nombre des dépôts osseux néoplastiques était un peu moindre que chez la poule de contrôle.

La poule n° 3 présentait plus d'altérations.

Chez elle aussi l'érosion n'atteignait qu'une faible intensité; par contre, les dépôts néoplastiques étaient peu abondants.

La moelle était riche en cellules adipeuses,

Le tissu spongieux ne montrait aucune particularité importante dans la plupart des préparations. Cependant, aux deux extrémités de l'humérus, dans le sternum et dans les vertèbres, les tra-

vées qui constituaient la spongieuse, étaient manifestement plus épaisses et les espaces médullaires situés entr'elles étaient nettement plus étroits que chez les autres poules.

Si bien que chez cette troisième poule on pouvait voir aux endroits indiqués plus haut un léger degré de sclérose.

Nous n'avons donc trouvé d'importantes modifications de la normale chez aucun de nos animaux. On ne s'étonnera pas de ce qu'à l'examen macroscopique tous les os aient paru absolument normaux, puisque les modifications que nous avons trouvées, sont tellement légères qu'un examen microscopique attentif pouvait seul les déceler.

De ces expériences, Miwa et Stoelzner concluent ceci :

« Les résultats de Wegner gardent toute leur valeur, malgré la contradiction de Kissel. Il en est de même des données de Kassowitz, toutes les fois qu'il ne s'agit pas d'hypothèses, mais de constatations ».

Mais sur quoi s'appuient donc Miwa et Stoelzner pour affirmer que leurs propres recherches confirment les conclusions de Wegner?

De ce que, chez la poule n° 3, ils ont trouvé qu'en quelques endroits les travées du tissu spongieux étaient plus épaisses, assez pour leur permettre de parler d'un « léger degré de sclérose » : « eine Sklerose mässigem Grade ». De ce que, aussi, chez le lapin n° 4, ils ont vu au niveau de l'épiphyse distale du tibia, un tissu spongieux dont la texture n'était pas égale partout, qui semblait composé de trois zones : une première contre le cartilage, spongieuse à larges mailles, une seconde avec de grandes cavités, et enfin bordant le canal médullaire une couche spongieuse plus dense « beinahe compakte » presque compacte. Et ils en ont conclu que cette

zone de tissu spongieux à structure plus serrée, s'était formée sans doute pendant le temps où le phosphore était toléré, et les couches moins denses depuis l'apparition des phénomènes d'intoxication.

Mais rien n'est moins certain.

Miwa et Stoelzner d'ailleurs ne sont pas prodigues de renseignements sur cette « légère sclérose » qu'ils se contentent de noter en quelques lignes et il semble bien, à peser les termes qu'ils emploient, que cette densification osseuse ne devait pas être bien nette, car ils ne l'ont pas sitôt relatée, qu'ils écrivent : « de modifications vraiment importantes, nous n'en avons trouvé chez aucun de nos animaux! » Et si l'on se souvient que Kissel avait remarqué de grandes différences entre des animaux normaux et de même portée, on sera bien tenté de douter de la valeur des constatations de Miwa et Stoelzner qui « n'avaient pas besoin d'animaux de contrôle ».

En tous cas que nous voici loin des modifications énormes que Wegner voyait à l'œil nu sur tous ses animaux.

Passons maintenant à la seconde partie de la conclusion de Miwa et Stoelzner.

Est-il bien vrai qu'ils ont confirmé les dires de Kassowitz « toutes les fois qu'ils s'agit de constatations et non d'hypothèses? »

Pour ce qui est des lésions dues aux fortes doses, ils nous le disent eux-mêmes : « Nous n'avons jamais constaté, à côté de la « Phosphorschicht » les modifications qui, d'après Kassowitz, sont dues à l'influence du phosphore à doses élevées ».

Mais la « Phosphorschicht » de Kassowitz, cette phosphorschicht qui est due aux faibles doses de phosphore, il ne paraît pas à la lecture de leur travail qu'ils aient jamais constaté rien d'analogue. Nous n'y voyons noté nulle part ni l'augmentation de hauteur de la zone des espaces médullaires primaires, ni l'extension du cartilage hypertrophique qui, pour Kassowitz, constituent la structure histologique de la phosphorschicht.

Ils ont donc confirmé les résultats de Kassowitz encore moins, s'il est possible, que ceux de Wegner.

Si Miwa et Stoelzner tenaient essentiellement à avoir des conclusions en accord avec celles de ces deux auteurs (ce qui eut été beaucoup de prétention puisque ceux-ci s'entendent plutôt sur les mots, que sur les choses!) ils devaient alors se contenter de dire : nos expériences ont prouvé, qu'avec les doses de phosphore administrées par nous, il est impossible, avec la meilleure volonté du monde, de constater la production évidente d'une couche d'os compact. Ils auraient été en cela d'accord avec Wegner et Kassowitz, qui avancent tous deux que leurs « Phosphorschichten » ne s'obtiennent qu'avec des « doses faibles » non toxiques

Or, Miwa et Stoelzner ne peuvent douter de la toxicité des doses qu'ils ont administrées, puisque sur 7 animaux d'expériences, ils ont obtenu les résultats suivants : le lapin n° 1 a gagné une cirrhose atrophique avec ascite; le lapin n° 3 était arrivé à un état de cachexie tel qu'il allait succomber quand on le sacrifia; le lapin n° 2 mourut après 12 jours; la poule n° 1 mourut en 10 jours, la poule n° 2 en 11 jours.

C'est qu'en effet Miwa et Stoelzner qui reprochaient à Kissel d'avoir employé de trop faibles doses, n'ont certes pas mérité le même reproche.

Ils ont donné deux fois par jour 2 décimilligrammes (soit 4 décimilligrammes) à des lapins de 700 à 980 grammes, ce qui fait une dose de 4 décimilligrammes à 0 gr. 00057 par kilogramme de lapin, alors que Kassowitz, semble-t-il, considérait 3 décimilligrammes par kilogramme comme la limite supérieure des doses faibles.

A leurs poules, Miwa et Stoelzner ont donné 0 gr. 000 64 par kilogramme, c'est-à-dire ce que Kassowitz considérait comme dose forte.

Seule, la poule n° 3 qui survécut, avait reçu des doses faibles : 3 décimilligrammes par kilogramme.

Aussi donc, Miwa et Stoelzner ayant donné des doses relativement élevées, intermédiaires entre les doses faibles de Kassowitz et ses doses fortes, il serait étonnant qu'ils aient obtenu, comme ils le prétendent, cette phosphorschicht qui, d'après Wegner et Kassowitz, serait l'apanage des doses non toxiques. Mais, malgré leurs conclusions il est bien probable qu'il n'en est rien.

CHAPITRE VI

Nos expériences.

1° Conduite adoptée pour les expériences. — Pour reproduire les expériences de Wegner, comme nous le désirions, et étudier par nous-même, cette modification expérimentale de l'ossification, nous devions nous placer dans des conditions exactement semblables à celles dans lesquelles Wegner avait fait ses recherches : c'est-à-dire donner à des animaux de même âge, de même espèce que les siens, les doses de phosphore qu'il leur avait données, et cela pendant le temps indiqué par lui.

Quel animal choisir?

Le lapin présentait les avantages d'avoir des portées nombreuses, et d'être précisément l'animal qui servit non seulement aux expériences de Wegner, mais encore à celles de Kassowitz et de Miwa et Stoelzner.

Mais des essais d'élevage de très jeunes lapins au laboratoire n'avaient guère été heureuses, la mortalité était énorme, et cette fragilité même du très jeune lapin nous fit rejeter le choix de cet animal.

Nous avons pris ensuite de jeunes poussins, mais avec

un égal insuccès : un matin après une nuit très froide, nos poussins furent trouvés morts. Nous avions d'ailleurs rencontré de grandes difficultés dans l'administration du phosphore à ces petits animaux. Ne pouvant le leur introduire facilement dans les voies digestives, nous avons dû incorporer l'huile phosphorée à la pâtée qu'ils picoraient à leur gré. Mais il devenait impossible de connaître la quantité ingérée.

L'animal de laboratoire par excellence, le cobaye, n'avait pas été employé par Wegner, et quant à suivre l'exemple du Professeur Gerlach qui expérimenta sur un jeune veau, nous ne pouvions y penser!

Restaient le chat et le chien. C'est le chien que nous avons choisi, sans nous laisser intimider par les reproches que Miwa et Stoelzner adressent à Kissel, à cause du choix qu'il fit de cet animal très sensible, d'après Wegner, à l'influence toxique du phosphore.

Pour notre part, nous nous souvenions de ce chien de Von Korsakow qui continua à se bien porter malgré l'administration de 0 gr. 0015, puis de 3 milligrammes de phosphore par jour pendant deux mois et demi.

D'ailleurs, malgré ce qu'il dit de la sensibilité du chien à l'intoxication phosphorée, Wegner ne prétendait nullement que cet animal fut impropre aux expériences sur l'action du phosphore sur l'os, puisque Wegner commence l'exposé de ses recherches par ces mots : « Gibt man einem Kaninchen, Hunde, Katze oder Huhn..., so findet man... »

Le chien vient en bon rang, et en le choisissant

comme animal d'expérience, nous sommes restés fidèles aux données de Wegner.

L'âge serait d'importance secondaire puisque Wegner constate les phénomènes de densification osseuse chez des animaux adultes. Mais cependant les modifications qui se produisent chez les animaux à l'âge de la croissance seraient beaucoup plus faciles à étudier.

Nous devions donc prendre des chiens en pleine croissance. Kassowitz se servait de lapins de 6-8 semaines, Kissel de chiens de 4 à 5 semaines, Miwa et Stoelzner de lapins de 700-1.000 grammes sans indications d'âge.

De plus, nos chiens devaient être tous du même âge, de même poids, et le meilleur moyen de nous procurer des animaux en tous points comparables nous parut de les prendre dans la même portée. Pour conserver les conditions de vie et d'alimentations les plus régulières, il était utile de garder la mère avec les petits pour ne pas priver ceux-ci du bénéfice de la nourriture maternelle.

Enfin, il était indispensable d'avoir des animaux de contrôle, de les choisir dans la même portée que les animaux d'expérience et de les laisser dans les mêmes conditions de vie.

Restait à déterminer *le mode d'administration* du phosphore, la *valeur de la dose quotidienne* et *la durée* de ce traitement.

La voie respiratoire qui avait servi à Wegner à reproduire la nécrose du maxillaire était à rejeter parce que produisant des lésions locales trop intenses et aussi parce que trop éloignée des coutumes thérapeutiques.

La voie cutanée s'écartait trop, elle aussi, du mode d'administration du phosphore chez l'enfant.

Restait la voie gastrique.

Quant à la forme médicamenteuse on pouvait hésiter entre la forme pilulaire et la solution huileuse.

Wegner, et après lui Kassowitz, Miwa et Stoelzner s'étaient servi de pilules ; seul Kissel en avait abandonné l'emploi. Et Miwa et Stoelzner lui en avaient fait un reproche de plus, et ajoutaient : « C'était là un point de plus où Kissel s'était écarté de Wegner dans la conduite de ses expériences, et à cause de ces modifications, nous ne pouvons pas considérer les expériences de Kissel comme un contrôle des recherches de Wegner et Kassowitz ».

Mais comment des auteurs qui recommandent l'usage de l'huile phosphorée dans la cure de certaines maladies peuvent-ils attribuer, pour une part, les insuccès expérimentaux de Kissel précisément à ce fait qu'il s'est servi d'huile phosphorée au lieu de la forme pilulaire.

Nous avons rejeté, nous aussi, la forme pilulaire parce qu'il est difficile et dangereux, de l'avis des pharmaciens consultés, de faire des pilules contenant du phosphore.

Difficulté de préparation, difficulté de dosage et enfin difficulté de faire prendre des pilules à de jeunes chiens avec la certitude que celles-ci seront bien déglutie et ne seront pas rejetées sans être avalées.

L'huile phosphorée, au contraire, facile à se procurer, facile à doser exactement, facile à faire prendre aux animaux est enfin précisément la forme médicamen-

teuse qui fut préconisée par Kassowitz dans la thérapeutique infantile et qui est restée en usage.

C'est pourquoi nous nous sommes autorisés à modifier sur ce point la pratique de Wegner.

Où notre hésitation fut grande, ce fut pour la détermination des *doses* à donner.

Wegner, ici comme ailleurs, n'est guère précis; il se contente de dire « des doses minimes ». De plus, son article contient, à l'endroit de la teneur en phosphore de ses pilules, une faute d'impression évidente que corrigea Kassowitz.

Kassowitz donne à des lapins de 4-8 semaines une dose quotidienne de 1 décimilligr. 5 au maximum comme dose faible et 4 décimilligrammes comme dose forte. Cependant, le lapin 4 de la 1re série avait déjà des lésions dues aux doses fortes avec 3 décimilligrammes.

Miwa et Stoelzner à un lapin de 700-1.000 grammes donnent 4 décimilligrammes et provoquent des lésions graves du foie et un dépérissement très accentué. Cependant, un de leurs animaux supporta bien cette dose et ne commença à diminuer de poids qu'avec 6 décimilligrammes.

Kissel voulant se rapprocher de la thérapeutique infantile donne dans la première série 1 centimilligramme par 100 grammes, dans la seconde : 1 centimilligramme par 200 grammes, enfin dans la troisième 1 centimilligramme par 300 grammes environ. A des lapins du poids de ceux de Miwa et Stoelzner, il eut donc donné de 7 centimilligrammes à 1 décimilli-

gramme au maximum pour la première série, de 4 centimilligr. 5 à 5 centimilligrammes pour la seconde série et de 2 à 3 centimilligr. 3 pour la troisième, c'est-à-dire des doses 4 fois, 10 fois et 20 fois plus faibles que celles de Miwa et Stoelzner.

A des lapins de 400 grammes, comme ceux de Kassowitz, il donnait 2 centimilligrammes, soit plus de 10 fois moins que cet auteur.

Et malgré la faiblesse extrême de ses doses, il aurait obtenu des lésions organiques chez les animaux de la première et de la seconde séries.

Cela paraît en contradiction avec l'affirmation de Von Korsakow qui dit avoir donné à ses chiens (dont il n'indique pas le poids) de 1 milligr. 5 à 3 milligrammes. Il semble qu'il y aurait une mise au point sérieuse à faire au point de vue de la toxicité du phosphore.

Nous avons pensé pour notre part diminuer la dose bien suffisamment pour respecter les données classiques sur la susceptibilité du chien vis-à-vis de ce toxique, en ne donnant à nos chiens de 800 grammes que la dose que Kassowitz donnait à des lapins de 450 grammes, nous réservant d'ailleurs d'augmenter cette dose si elle était bien supportée.

L'expérience nous a montré que les craintes de Kissel étaient exagérées, et nous avons pu, sans altération sensible de la santé, donner de 2 décimilligrammes à 2 décimilligr. 9 par kilogramme de chien.

Kassowitz considérait comme dose faible 3 décimilligrammes par kilogramme de lapin (1re série).

Nous sommes donc restés dans les limites fixées par

Kassowitz, tout en employant des doses supérieures aux doses les plus élevées de Kissel (1 décimilligramme par kilogramme).

Combien de temps allions-nous continuer cette administration de phosphore? Ici Wegner, contrairement à son habitude, répond d'une façon précise : 10 jours pour les lapins, 3 semaines pour les autres animaux c'est suffisant pour la production des modifications osseuses; nous avons fait durer l'expérience un mois et demi.

2° **Les expériences.** — Nous nous sommes donc procuré une chienne qui avait mis bas un mois et demi auparavant et dont la portée était composée de 4 jeunes chiens. Ces 4 chiens pesaient respectivement 515, 705, 720, et 805 grammes; trois d'entre eux étaient donc de poids très voisins et un quatrième était un peu plus différent des autres au point de vue du développement général.

Ces chiens étaient de couleurs bien tranchées, ce qui permettait d'éviter plus facilement les confusions; ils étaient du plus petit au plus gros : blanc, café au lait, blanc noir et brun.

Nous avons gardé la mère avec les petits pour les laisser à l'alimentation maternelle.

Après les avoir tenus en observation pendant quelques jours, quand nous fûmes assurés qu'ils ne souffraient pas du changement de milieu, nous commençâmes à leur administrer le phosphore sous la forme d'huile phosphorée. Nous avions fait préparer une solution huileuse

au dix-millième : 1 gramme de cette solution contenait donc un dixième de milligramme de phosphore pur.

Pour la leur administrer, nous avons procédé de la façon suivante : nous pesions dans une capsule de porcelaine lavée la quantitée d'huile phosphorée que nous avions résolu de leur donner; nous y ajoutions un peu de lait que nous agitions fortement à la cuillère jusqu'à suspension de l'huile en fine émulsion.

Les jeunes chiens acceptèrent tout de suite ce lait et parurent même bientôt en être très friands; dès qu'ils entendaient le bruit de la cuillère battant le lait, ils manifestaient une joyeuse agitation et se précipitaient gloutonnement sur le lait dès qu'on le leur présentait. La capsule vidée, était rincée avec une nouvelle quantitée de lait que l'animal finissait : ceci afin d'éviter de laisser un peu d'huile phosphorée sur les parois de la capsule. Cette précaution nous permet de croire que toute la quantité d'huile fut non seulement prise mais que les animaux ne gardaient que peu de phosphore dans la bouche.

Comme, les premiers jours, nous avions remarqué qu'aussitôt rentré au chenil, le jeune chien qui venait de prendre son huile phosphorée, était l'objet de manifestations non désintéressées de sympathie de la part de ses frères qui lui léchaient le museau à qui mieux mieux, nous avons craint que cette petite quantité de phosphore ne put être accusée d'avoir donné des modifications osseuses chez nos animaux de contrôle, et nous avons pris la précaution de nettoyer la bouche et le museau des chiens aussitôt après l'administration de

l'huile phosphorée. De plus, nous avons évité autant que possible de laisser les animaux de contrôle avec ceux en expérience.

Nous avions en effet choisi des animaux de contrôle dans la portée, gardant les animaux de poids moyen pour l'expérience, et ceux à poids extrêmes pour représenter les témoins.

C'est-à-dire que nous donnions du phosphore aux chiens n° 2 et n° 3 (café au lait et blanc noir) et non au n° 1 et au n° 4 (brun et blanc).

Nous avons pensé qu'en agissant de la sorte, si, comme nous l'espérions, malgré leur différence de poids et de développement, ces chiens témoins n°1 et n° 4 présentaient la même structure osseuse, nous aurions de fortes raisons de croire cette structure normale. Si au contraire une faute quelconque d'expérimentation permettait à ces chiens de subir à un certain degré, même minime, l'influence du phosphore, leur différence de poids leur donnant des résistances différentes à l'action du phosphore, les lésions trouvées varieraient vraisemblablement en proportion, et cette différence même serait le signe de l'erreur commise.

Nous avons pesé les 4 chiens chaque jour et noté leurs poids dans les tableaux ci-joints.

Le 13 juin, au début de l'administration du phosphore, les poids étaient de 515 et 805 grammes pour les témoins, 705 et 720 grammes pour les chiens en expérience.

Les chiens paraissaient tous quatre en excellente santé. Cependant le chien n° 1 (515 grammes) n'était

pas aussi éveillé que les autres, ni aussi avancé dans son développement général, ni au point de vue de la marche.

A partir du 13 juin nous leur avons donné 1 gramme d'huile phosphorée au 1/10.000e (soit 1 décimilligramme) par jour.

Nous avons augmenté bientôt (le 17 juin) cette dose jusqu'à 1 gr. 50 d'huile.

Au début, nos chiens étaient pris de tremblements dès l'administration du phosphore et cela durait quelques minutes. Cela dépendait plus de leur jeune âge que d'une action toxique du médicament, car le lait pur suffisait à provoquer ce phénomène.

Nous avons cependant noté que c'est le chien n° 2 (café au lait) qui présentait ce tremblement au plus haut degré, et pourtant son poids était supérieur à celui du chien blanc noir.

A part ce léger détail, les chiens ne paraissaient nullement incommodés par l'administration du phosphore ; leur appétit restait excellent et ils prenaient très volontiers leur émulsion phosphorée.

Pas de troubles digestifs à noter, ni diarrhée, ni vomissements. Les animaux étaient gais et éveillés ; leur poids augmentait régulièrement et parallèlement à ceux des animaux témoins.

A partir du 17 juin jusqu'au 1er juillet, ils reçurent par jour 1 gr. 50 d'huile phosphorée (soit 1 décimilligr. 5.).

La santé se maintint parfaite et la courbe de leur poids témoignait de la régularité de leur développement. Encouragés par ces excellents résultats que nous n'avions

guère espérés, étant donné les affirmations des auteurs précédents sur la sensibilité du chien vis-à-vis du phosphore, nous avons encore augmenté la dose, et à partir du 1er juillet, nous avons donné 2 grammes d'huile phosphorée par jour.

La santé des animaux continua à être très bonne ou tout au moins pour ceux qui prenaient du phosphore, car le chien n° 4 (le poids le plus faible) avait de la diarrhée et sa courbe de poids ne progressait plus régulièrement. Elle oscilla du 24 juin au 9 juillet, si bien qu'à cette seconde date le poids était de 605 grammes seulement alors que 15 jours auparavant il était de 607 grammes. Dans l'intervalle, il était même tombé à 545 grammes.

A vrai dire, malgré la bonne santé apparente des animaux qui prenaient du phosphore, bien que leurs courbes de poids n'aient pas cessé de s'élever progressivement (ne présentant que les oscillations normales tenant à la replétion plus ou moins grande des réservoirs à l'heure de la pesée), cependant la comparaison de ces courbes montrait que le chien n° 2 qui au début de l'expérience était en avance au point de vue du poids sur le chien n° 3 (blanc noir) avait perdu peu à peu cette supériorité, et le 25 juin, ils pesaient le même poids tous deux.

Bientôt il va se laisser distancer, et ce phénomène va s'accentuer jusqu'à la fin de la dose de l'expérience. Si bien que quelques jours avant l'autopsie, le blanc noir avait augmenté de 585 grammes depuis le 13 juin, alors que le café au lait n'avait gagné que 530 grammes.

Ce sont là des modifications bien peu importantes,

	CHIENS TÉMOINS		DOSES QUOTIDIENNES DE PHOSPHORE	CHIENS A PHOSPHORE	
	N° 4 (blanc).	N° 1 (brun).		N° 3 (blanc-noir).	N° 2 (café au lait).
DATES.	GRAMMES.	GRAMMES.	DECIMILLIG.	GRAMMES.	GRAMMES.
13 juin.	515	805	1	705	720
14 —	542	820	»	730	775
15 —	547	815	»	737	775
16 —	549	817	»	742	785
17 —	552	820	1,5	750	792
18 —	563	827	»	762	790
19 —	582	855	»	785	827
20 —	584	859	»	790	827
21 —	580	867	»	785	832
22 —	592	877	»	807	847
23 —	596	890	»	825	866
24 —	602	925	»	850	870
25 —	607	940	»	865	865
26 —	600	950	»	860	850
27 —	595	965	»	860	847
28 —	563	950	»	840	835
29 —	570	972	»	850	849
30 —	565	982	»	855	843
1 juillet.	560	990	2	855	840
2 —	555	1010	»	850	849
3 —	545	995	»	847	849
4 —	545	1035	»	865	860
5 —	560	1080	»	875	865
6 —	545	1070	»	890	855
7 —	570	1050	»	900	877
8 —	610	1150	2,5	915	895
9 —	605	1170	»	935	900
10 —	632	1245	»	945	905
11 —	655	1280	»	990	925
12 —	660	1280	»	1005	940
13 —	657	1280	»	1025	940
14 —	659	1310	»	1054	965
15 —	660	1332	»	1100	990
16 —	655	1345	»	1120	1015
17 —	745	1345	»	1140	1050
18 —	755	1325	»	1165	1065
19 —	760	1360	»	1182	1095
20 —	770	1400	»	1195	1115
21 —	775	1412	»	1215	1170
22 —	770	1425	»	1245	1200
23 —	772	1455	»	1290	1250
26 *Autopsie.*	780	1530	—	1330	1330
Foie =	60	70		65	65
Rate =	3,25	4,60		3,70	3,70

mais nous avons voulu noter ces nuances parce que c'est précisément ce chien qui semble au seuil de l'intoxication, qui réservait des résultats intéressants au niveau de ses extrémités osseuses.

A part ce léger fléchissement de la courbe des poids, nos chiens ne présentaient rien d'anormal et la gaieté et l'appétit se maintenant, nous avons voulu voir si, l'accoutumance aidant, nous ne pourrions faire accepter 2 décimilligr. 5 de phosphore sans phénomènes toxiques.

Nous avons donné cette dose à partir du 8 juillet jusqu'au 23 juillet et bientôt une différence très nette apparut entre nos deux chiens. Tandis que le blanc noir n° 3 conservait son appétit, le n° 2 (café au lait) ne montrait plus le même empressement à se jeter sur le lait phosphoré; il y touchait à peine et il fallait le lui verser de force dans la bouche pour lui faire achever sa dose. Mais cependant il ne présentait pas de troubles digestifs.

Le 26 juillet, après un mois et demi d'administration de phosphore, on sacrifia les animaux. Ils étaient restés trois jours (du 23 au 26) sans recevoir de phosphore et ce peu de temps avait suffi pour ramener les deux chiens en expérience à des poids égaux (1.330 grammes exactement, fait qui tend à montrer que si sub-intoxication il y avait, elle devait être extrêmement faible.

A l'autopsie. — Ce qui frappa les personnes présentes, ce fut l'absence complète de lésions au niveau des organes. Tout paraissait absolument normal chez les 4 animaux.

Certes, les deux animaux qui avaient reçu du phosphore, n'étaient pas revêtus d'un pannicule adipeux bien abondant; ils paraissaient plutôt maigres. Mais le chien de contrôle n° 4 (blanc) était encore beaucoup plus maigre. Seul le n° 1 (noir) paraissait avoir joui d'une santé florissante.

Nous avons examiné successivement les organes des 4 chiens et les avons comparés entre eux.

Rien d'anormal ne fut trouvé ni au niveau de la musculature, ni du tube digestif, ni du foie. Pas de liquide dans la plèvre ni le péritoine. Le foie qui fit l'objet de toute notre attention ne différait en rien au point de vue de la couleur, du volume, de la consistance.

Le poids était de 60 grammes pour le n° 4 (780 grammes), 65 grammes pour les 2 chiens en expérience (1.330 grammes) et 70 grammes pour le n° 1 (1.530 grammes).

Cependant peut-être le foie du chien n° 2 avait-il une teinte un peu plus pâle.

Les reins étaient normaux, ainsi que les capsules surrénales.

Les rates pesaient 3 gr. 25, 3 gr. 70 pour les chiens n° 2 et 3 et 4 gr. 60 pour le chien n° 1.

Seule, la rate du chien (blanc noir) n° 3 avait une teinte un peu plus bleuâtre que les autres.

Des lames de sang furent préparées.

Nous avons procédé ensuite au prélèvement des pièces osseuses : nous avons recueilli les os longs de tous nos animaux. Nous devons faire remarquer, pour

le déplorer, que nous avons négligé de prélever des os du crâne, et que par suite, nous ne pouvons rien dire des phénomènes, qui peut-être se produisent au niveau des os d'origine conjonctive.

Nous avons habituellement coupé en deux transversalement les diaphyses fémorales en leur milieu, et nous nous en sommes servi pour faire des frottis de moelle osseuse.

Sur cette section, nous avons étudié l'épaisseur des diaphyses et nous les avons comparé entr'elles ; il nous a semblé que la diaphyse était un peu plus épaisse chez le chien n° 2 que chez les autres et même que chez le chien n° 1 dont le poids était pourtant de beaucoup supérieur. Mais c'était là une différence très minime. La petitesse des os de ces jeunes animaux en rendait l'appréciation délicate par une comparaison grossie à l'œil nu ; évidemment, toute tentative de mensuration eut été illusoire.

Quant à l'existence d'une zone d'os compact au niveau de la substance spongieuse au contact du cartilage de conjugaison, jamais nous n'en avons vu même l'ébauche, et cela à notre grand désappointement, car dès lors nous eûmes bien peur de n'arriver en tous points qu'à des résultats négatifs.

La moelle osseuse n'était ni plus rouge ni moins rouge. Notre désir de trouver des différences nous fit noter une teinte plus grisâtre au niveau des épiphyses du chien n° 2 (café au lait), mais cela n'avait rien de frappant.

Nous devons ajouter que l'examen histologique du

foie ne permit pas de constater d'altération quelconque, ni de réaction conjonctive. Cependant, nous devons avouer que l'examen de la cellule hépatique ne put être fait au point de vue de sa structure histologique fine par suite d'une fixation imparfaite.

3° **Technique osseuse.** — Les os prélevés furent fendus longitudinalement, non seulement en deux moitiés, mais recoupés jusqu'à obtenir des fragments en lame mince de 4-5 millimètres d'épaisseur.

Il est très important d'éviter de laisser aux fragments osseux une trop grande épaisseur car, dans ce cas, ils se fixent imparfaitement.

Cependant, la difficulté est grande de couper ainsi des os frais, car l'os est dur et la moelle presque liquide, et à vouloir trop bien faire, on risque de détruire ou d'écraser le tissu médullaire. Aussi, sur les os trop épais ou trop durs, nous nous contentions de la section longitudinale avec un rasoir bien affilé, nous réservant de réduire au plus vite l'épaisseur des fragments par des recoupes ultérieures, lorsque l'action du liquide fixateur les avait déjà ramollis.

Les os sectionnés étaient placés dans le liquide fixateur. Nous avons suivi rigoureusement la technique indiquée par MM. Marfan et Baudouin, qui font remarquer que l'acide osmique pénètre trop peu, que l'alcool déforme et que le liquide de Dominici est de préparation délicate. Comme eux, nous avons donné la préférence au Zenker que nous préparons de la façon suivante : nous saturions à chaud de la liqueur de Muller

par du sublimé. Après refroidissement et décantage, nous ajoutions 3 p. 100 d'acide acétique au moment de l'emploi.

L'important dans ce temps de la technique osseuse, c'est de mettre les fragments osseux dans une très grande quantité relative de liquide de Zenker et de les y suspendre; nous les laissions 24 heures environ. Puis ils étaient longuement *lavés* à l'eau courante pendant deux à trois jours; après quoi nous enlevions le sublimé par le séjour dans de l'alcool iodé jusqu'à ce que l'alcool ne se décolore plus.

C'est alors que vient le temps le plus long et le plus dangereux de la technique : la décalcification. Il faut éviter les décalcifiants trop brutaux et ceux qui sont trop lents. Nous avons, sur les conseils de MM. Marfan et Baudouin, rejeté l'acide picrique, la liqueur picro-chlorhydrique de Kleinenberg, la phloroglucine et nous nous sommes servi de l'alcool nitrique à 8 p. 100 que nous préparions extemporairement. On indique, comme temps nécessaire et suffisant pour la décalcification de 1 à 5 jours. Nous avouons avoir dû laisser beaucoup plus longtemps nos pièces dans le décalcifiant et encore cette décalcification ne nous parut-elle pas parfaite. Nous avions soin de renouveler le liquide tous les deux jours.

Aprés lavage prolongé à l'alcool à 90°, nous gardons les pièces dans cet alcool.

Au moment de l'inclusion, nous recoupions les pièces aussi finement que possible, et après avoir monté la série des alcools, nous laissons 24 heures dans l'alcool absolu.

Comme inclusion, nous avons pratiqué soit la xylol-paraffine, soit surtout l'huile de cèdre paraffine ; et pourtant à vrai dire nos pièces paraissaient pour le moins aussi bien incluses de la xylol-paraffine.

Il est à noter encore que pour avoir une bonne inclusion osseuse il nous a fallu exagérer un peu de temps de séjour dans la paraffine.

La pièce passait donc successivement dans 3 flacons d'alcool absolu où elle séjournait de 2 à 3 heures, puis dans 3 flacons d'essence de cèdre, enfin après séjour de 5 à 6 heures dans la paraffine à 50°, elle était coulée au moule.

Les coupes étaient effectuées au 1/200 à l'aide du microtome de Minot.

Après collage à l'eau albumineuse, séchage à l'étuve, elles subissaient les manipulations ordinaires qui préparent à la coloration.

Les colorations que nous avons principalement employées furent :

I. — *L'hématoxyline au fer.* — 1° Mordançage à la solution à 2 p. 100 d'alun de fer et d'ammoniaque pendant 8 heures.

2° Lavage à l'eau.

3° Séjour de 24 heures dans solution hydro-alcoolique d'hématoxyline d'Heidenhain.

4° La coupe surcolorée après lavage était différenciée à l'alun.

5° Montage au baume.

II. — *Hématéine Van Gieson.* — Après coloration à l'hématéine ; séjour de quelques secondes dans la

liqueur de Van Gieson, puis lavage à l'alcool absolu.

III. — *Coloration de Dominici.* — 1° séjour de 5 minutes dans une solution d'Eosine-Orange dédoublée.

2° Lavage à l'alcool tant qu'il enlève du rouge ; lavage à l'eau.

3° Séjour de 5 minutes dans une solution de Bleu de Toluidine.

4° Différenciation à l'alcool à 90° jusqu'à réapparition de rouge.

5° Montage au cèdre.

Résumé de l'ossification normale. — Avant de procéder à l'examen microscopique des os, résumons l'ossification normale pour faciliter la lecture de nos coupes.

Pour passer du tissu embryonnaire primitif au tissu osseux adulte, deux stades intermédiaires sont possibles : ébauche conjonctive ou ébauche cartilagineuse.

Les os longs participent à ces deux modes d'ossification : l'ossification conjonctive donne l'os périostique ; l'ossification cartilagineuse, l'os endochondral. Le premier apparaît comme une virole autour de la partie moyenne du modèle cartilagineux ; le second se forme au centre même du cartilage diaphysaire et ce point d'ossification diaphysaire s'étendant, le cartilage ne persistera que dans les épiphyses. La partie centrale se résorbe pour former le canal médullaire entouré de l'os périostique.

On obtient ainsi l'aspect suivant : entre deux épiphyses cartilagineuses, un tube d'os périostique contenant à sa partie moyenne la moelle osseuse et à ses extrémités le reste de l'os spongieux endochondral.

Cet os endochondral est séparé du cartilage hyalin par une zone de prolifération cartilagineuse aux dépens de laquelle l'os s'accroît en longueur par production de nouvelles couches d'os spongieux.

Aussi sur une coupe pratiquée à l'extrémité d'un os long d'un animal en croissance, on distingue un certain nombre de couches différentes disposées les unes au-dessus des autres et qui conduisent de l'os spongieux au cartilage hyalin épiphysaire.

De haut en bas, sous le cartilage blanchâtre de l'épiphyse, on remarque une zone qui laiteuse et bleuâtre à la lumière réfléchie, est transparente à la lumière transmise : c'est la *couche chondroïde*, bordée en sa limite inférieure par une strie grise et crayeuse qui correspond à la *zone chondrocalcaire*, au delà de laquelle commence le *tissu spongioïde normal* qui montre du tissu médullaire entre ses travées de cartilage calcifié d'abord, puis plus bas d'os véritable.

Au microscope, ces couches paraissent constituées de la façon suivante :

D'abord le *cartilage hyalin* au repos, au centre duquel se forme le noyau d'ossification épiphysaire.

Ce cartilage hyalin est caractérisé par la présence de cellules ovoïdes de 15-30 μ, avec un beau noyau et un protoplasma souvent chargé de glycogène, cellules entourées d'une capsule et incluses dans une abondante substance fondamentale collagène et chondrogène à la fois, se colorant par les couleurs basiques. Rappelons que pour Retterer, la substance fondamentale représente la partie périphérique de la cellule.

Puis on entre dans la couche transparente que nous avons appelée plus haut couche chondroïde qui est celle du *cartilage modifié*; elle se caractérise par des changements dans les propriétés tinctoriales de la substance fondamentale, et par la disposition en rangées, en colonnes, de ses cellules.

Mais elle-même se subdivise en deux zones plus ou moins nettement. Celle qui est immédiatement sous-jacente au cartilage hyalin au repos est la *zone du cartilage sérié* : cellules fusiformes, aplaties dans le sens du grand axe de l'os, empilées les unes sur les autres comme des pièces de monnaie : ce sont là des groupes isogéniques axiaux, car ces cellules sériées dérivent de la prolifération du tissu cartilagineux hyalin et Leser et Retzius ont observé à la limite du cartilage normal des mitoses dont la plaque équatoriale est perpendiculaire au grand axe de l'os.

Ces cellules se caractérisent au sein d'une substance fondamentale abondante, par un peu de protoplasma entourant un beau noyau.

En descendant, on voit les cellules augmenter de volume, alors que la substance fondamentale diminue d'importance et l'on arrive insensiblement à l'aspect de colonnes de grosses cellules, parallèles les unes aux autres de la *zone du cartilage hypertrophique*.

Le protoplasma s'est accru et se colore plus fortement; des vacuoles s'y sont formées lui donnant un aspect spongieux, entre des expansions qui le relient à la substance cartilagineuse qui l'entoure.

Le noyau a augmenté de volume : il est globuleux,

clair, ne se colore plus, a l'aspect d'une grosse vacuole limpide et ne paraît plus présenter de grains de chromatine; celle-ci semble être accolée sur la membrane nucléaire.

Comment interpréter cette transformation? L'idée qui vient fatalement tout d'abord devant un pareil état de la cellule, c'est que la cellule se flétrit, que la caryolyse prépare la cytolyse, et cette conception s'impose d'autant plus que dès que la capsule cartilagineuse est ouverte, on ne trouve plus trace de sa cellule. La plupart des histologistes défendent cette manière de voir. Pour Renaut, par exemple, après avoir perdu successivement les activités rhagiocrine, glycogénique et lipogénique, la cellule qui s'encombre des produits de désintégration de la substance cartilagineuse qu'elle résorbe, « arrive au terme de son évolution et meurt par l'excès même de son activité nouvelle ».

Mais, pour d'autres auteurs, à la partie toute inférieure de cette zone, avant même l'ouverture des capsules, « ces cellules loin de périr, reviennent à la forme embryonnaire et se multiplient activement par mitose » (Brachet).

M. Retterer surtout a défendu cette idée. Pour lui, la zone qui fait suite à la zone hypertrophique est une zone d'hyperplasie où l'on trouve des cellules dont le noyau s'est divisé, mais qui restent unies par leur protoplasma. Ces cellules, malgré l'aspect vésiculeux du noyau, présenteraient de nombreuses figures karyokinétiques.

Il semblerait donc que la cellule cartilagineuse n'a pas fini sa destinée. Mais c'est la question peut-être la

plus obscure de l'ossification, et c'est précisément sur le sort réservé à la cellule cartilagineuse et sur le rôle possible qu'elle joue peut-être dans la formation des éléments médullaires que l'avenir doit apporter une réponse d'autant plus importante que s'il était prouvé que la cellule cartilagineuse ne disparaît pas par karyolyse et prend sa part dans les phénomènes qui se passent au niveau de la zone d'ossification, cette conception semble devoir jeter une lumière nouvelle sur les troubles de l'ossification, et en particulier sur la pathogénie du rachitisme.

Quoi qu'il en soit, grosses cellules à noyau clair dans des capsules trop larges pour elles, séparées par une substance fondamentale qui s'infiltre de plus en plus de sels calcaires, telle est la zone hypertrophique.

A un moment donné les cloisons transversales qui séparent les cellules disparaissent, et cela au même niveau pour toute la largeur de l'os, le long d'une ligne rectiligne et bien nette.

En deçà de cette *ligne* dite *d'ossification*, c'est le cartilage hypertrophique; au delà, c'est la zone d'ossification; en deçà les capsules fermées contiennent leurs cellules; au delà les capsules ouvertes en longs boyaux parallèles contiennent moelle et vaisseaux.

Cette *zone d'ossification* est caractérisée par la succession alternative de travées et de boyaux cellulaires allongés dans le grand axe de l'os. La partie la plus supérieure de cette zone est séparée un peu schématiquement et porte le nom de *zone ossiforme*, zone spongioïde normale, zone ostéoïde et elle correspond à la

partie du cartilage calcifié contenant des cellules cartilagineuse intactes et d'autres effondrées et occupées par les bourgeons vasculaires. Ce serait la zone qui n'est pas encore de l'os et qui n'est plus du cartilage. Peu à peu l'ossification débute par le dépôt d'une mince frange de substance préosseuse sur la travée cartilagineuse directrice. Ce phénomène commence très près de la ligne d'ossification.

La zone d'ossification se forme donc par le concours de trois phénomènes principaux : 1° l'ouverture des capsules ; 2° l'apparition des éléments médullaires y compris les ostéoblastes, et des vaisseaux ; 3° le dépôt de substance pré-osseuse, puis osseuse.

Autant de points obscurs dans l'ossification.

Est-ce que le cartilage est passif ; subit-il simplement l'ouverture de ses capsules, et la fonte de son tissu ne participe-t-elle à l'ossification qu'en fournissant une travée directrice à l'os nouveau qui la ronge ?

Cette ouverture dépend-elle des vaisseaux, des ostéoblastes ou d'autres éléments ?

Est-ce le vaisseau qui apporte avec lui, du périoste lointain, les éléments médullaires et les ostéoblastes ? Ou bien le vaisseau ne vient-il qu'au devant de l'élément médullaire qui vient de naître *in situ* ? En un mot, l'os naît-il du cartilage ou le remplace-t-il ? Malgré la faveur de la doctrine classique, ces questions seraient peut-être encore à revoir.

En tous cas, on observe l'aspect suivant :

Entre les travées longitudinales de substance cartilagineuse calcifiée, à l'intérieur des espaces médullaires

primaires, certains éléments se rangent en couche épithélioïde sur les parois : ce sont les ostéoblastes de Gégenbaur qui se présentent sous l'aspect d'éléments cellulaires polymorphes à cytoplasme ordinairement granuleux et basophile et dont le noyau se trouve à une extrémité cellulaire.

Entr'eux et la travée cartilagineuse apparaît la frange de substance préosseuse, d'os imparfait non calcifié. Cette couche s'épaissit, englobe quelques-uns des ostéoblastes qui deviennent cellules osseuses définitives, et se calcifiant, devient substance osseuse.

Toutes les cellules de la rangée épithélioïde prennent-elles part à l'édification de l'os, ou bien seuls les futurs ostéoblastes englobés ?

Ou bien est-ce ces éléments plus volumineux décrits par Gardner sous le nom de fibroblastes ?

En même temps que l'os se forme aux lieu et place de la travée directrice, celle-ci subit des transformations, s'épaissit par places par dépôt osseux, disparaît à d'autres pour laisser les espaces médullaires s'anatomoser largement, alors que dans leur partie inférieure ceux-ci ne communiquaient pas entr'eux.

Ainsi prend naissance *le tissu spongieux proprement dit*, contenant dans ses mailles larges et irrégulières des espaces médullaires riches en cellules.

Ce tissu osseux sera ultérieurement conservé et remanié sans cesse par l'équilibre de deux processus contraires : la résorption qui détruit et l'ossification qui rebâtit.

3° **Nos résultats.** — Passons maintenant à l'examen de nos préparations.

Nous avons étudié de nombreuses coupes de la plupart des extrémités osseuses, et ce faisant, nous avons toujours comparé les coupes correspondantes des os des animaux en expérience et de ceux de contrôle.

Notre première impression fut la grande ressemblance de ces différentes coupes.

L'étude comparative des coupes osseuses des animaux témoins nous ont permis de constater que, malgré la différence de poids des deux chiens, leurs os étaient identiques en tous points.

Nous pouvions donc les considérer comme représentant la structure osseuse normale des chiens de cet âge.

Nous avons retenu de cette étude les points suivants, concernant la structure normale :

1° La hauteur totale du cartilage modifié est sensiblement constante pour une même extrémité osseuse chez des individus différents, mais de même espèce, de même âge et de même poids, c'est-à-dire dans les conditions ou se trouvaient nos animaux.

2° Le rapport entre le nombre des cellules du cartilage sérié et celui des cellules hypertrophiques est également constant dans les mêmes conditions et il est environ de $\frac{30}{8}$; les cellules sériées étant beaucoup plus nombreuses que les cellules hypertrophiques.

3° Cependant la hauteur de ces deux couches sériée

et hypertrophique est sensiblement égale, les cellules sériées étant beaucoup plus minces et en piles serrées.

4° La ligne d'ossification est bien nette et rectiligne avec cependant quelques légères encoches.

5° L'os spongieux, avec ses travées épaisses et irrégulières, formées de plusieurs couches osseuses enfermant des ostéoblastes, est toujours à l'état normal, séparé de la ligne d'ossification par une zone ou les espaces médullaires rectilignes et non anastomosés sont séparés par des travées parallèles constituées de substance cartilagineuse bordée d'une très mince frange de substance pré-osseuse.

Cette couche qui correspond à la zone ossiforme normale n'est pas, comme le dit Kassowitz « si mince qu'on ne peut y faire passer qu'une seule coupe transversale », mais au contraire possédait sur les coupes de nos animaux témoins une hauteur qui, au moins égale à la hauteur du cartilage modifié, atteignait le plus souvent deux et trois fois cette hauteur.

6o Enfin il nous a semblé que parmi les cellules du cartilage hypertrophique, toutes ne se coloraient pas de la même façon; les unes étaient peu colorées avec un gros noyau clair, d'aspect unicolore, bien apparent; les autres au contraire avaient un protoplasma fortement coloré et ne permettant pas de distinguer le noyau.

6° La moelle était cellulaire, et ne contenait que quelques rares cellules adipeuses au centre de la diaphyse.

Or, la comparaison de la plupart des coupes prove-

nant des os de nos chiens qui avaient reçu du phosphore, avec les coupes correspondantes des chiens normaux, n'a montré en général que des différences très faibles.

Les coupes osseuses du *chien n° 3* ne se différencient en rien des coupes osseuses des chiens normaux n° 1 et 4.

Les différentes zones avaient leur hauteur et leur aspect habituel; la ligne d'ossification avait conservé sa rectitude, le rapport du nombre des cellules sériées et hypertrophiques était égal à $\frac{30}{8}$ comme chez les chiens n^os^ 1 et 4.

Ce tissu ossiforme séparait normalement le cartilage de l'os spongieux et cette zone avait sa structure normale en longs boyaux parallèles et n'était ni augmentée ni diminuée de volume.

L'ossification commençait à la même distance de la ligne d'ossification; le tissu spongieux n'était ni plus large ni plus serré.

En un mot, nous avons trouvé un état absolument normal chez ce chien qui avait pourtant reçu pendant 1 mois et demi des doses de phosphore variant entre 1 décimilligramme et 2 décimilligr. 5, c'est-à-dire des doses telles, que nous pouvions craindre de provoquer non seulement la fameuse phosphorschicht, mais déjà quelques modifications plus profondes : vascularisation du cartilage, irrégularité de la ligne d'ossification.

Chez le chien n° 2, nous avons, comme nous l'avons dit plus haut, le même aspect au niveau de la plupart des épiphyses. Cependant la couche ossiforme parais-

sait moins haute et le tissu spongieux à larges mailles était plus près du cartilage; le cartilage était normal à tous points de vue.

Mais au niveau de l'extrémité tibiale inférieure nous avons constaté un état bien différent que nous voulons décrire d'une façon spéciale.

Deux particularités attiraient l'attention de l'observateur le moins prévenu :

1° *On ne trouvait plus du tout la zone ossiforme.*

2° *Le cartilage modifié n'avait ni la hauteur, ni la structure auxquelles les coupes d'os normaux nous ont habitués.*

Au lieu de la couche en palissade ordinaire, couche qui, sur les coupes colorées au Dominici apparaît nettement comme formée de travées bleu-violettes bordées très finement d'une mince frange rose et situées entre le cartilage coloré en bleu violet et le tissu osseux spongieux coloré en rose, au lieu de cette couche on trouvait le tissu spongieux immédiatement contre la ligne d'ossification, directement sous-jacent au cartilage, et ce tissu spongieux avait déjà l'aspect qu'il ne présente habituellement que plus loin, c'est-à-dire qu'on y voyait des îlots osseux colorés en rose orangé renfermant des ostéoblastes en une ou deux rangées et à peine pouvait-on distinguer encore en leur centre un peu de substance colorée en violet, souvenir de leur squelette cartilagineux.

Dans les larges mailles de ce tissu spongieux s'étendaient des espaces médullaires irréguliers largement anastomosés. En somme, on avait immédiatement contre

le cartilage un tissu analogue à celui qu'on ne trouve normalement que beaucoup plus bas.

En examinant les microphotographies reproduites ci-après, sur l'une d'elles, celle de l'extrémité inférieure d'un tibia du chien normal, on pourra se faire une idée de l'importance de la zone ossiforme normale composée de longs boyaux allongés, serrés les uns contre les autres et qui semblent le prolongement des colonnes cellulaires du cartilage hypertrophique.

Au bas de la microphotograpie qui représente une coupe de l'extrémité inférieure du chien n°2, on verra au contraire commencer un tissu irrégulier, spongieux déjà, d'aspect tout différent, qui au lieu de prolonger les colonnes cellulaires du cartilage hypertrophique en a perdu la disposition rectiligne et parallèle.

La ligne d'ossification tout en restant à peu près régulière n'est plus aussi nettement tranchée qu'à l'état normal, et os et cartilage situés côte à côte semblent s'emboîter en jeu de patience.

Si les gravures reproduisaient en couleur une coupe colorée au Dominici, on verrait à la teinte bleue du cartilage succéder brusquement la teinte rose orange de l'os, alors que sur la coupe d'os normal, le cartilage bleu semblerait envoyer des prolongements rectilignes dans l'axe de chaque travée.

Quant au *cartilage modifié*, c'est à son niveau que nous trouvons la plus grande déviation de l'état normal, et cela à deux points de vue :

1° Sa hauteur absolue.

2° Le nombre de cellules de ses deux zones.

La hauteur totale était considérablement augmentée. Pour avoir une microphotographie comprenant toute la hauteur du cartilage et un peu de tissu spongieux, nous avons dû choisir une préparation où cette augmentation de hauteur ne fut pas trop prononcée. Mais sur certaines coupes; le cartilage était si haut qu'il remplissait tout le champ du microscope et cela avec les plus faibles grossissements.

Sur ces microphotographies si on compte le nombre des cellules sériées et hypertrophiques, on se rendra compte que sur l'os normal le cartilage sérié a bien une hauteur correspondant à une trentaine de ses cellules, le cartilage hypertrophique ne comptant guère que 7 à 9 grosses cellules.

Au contraire sur l'os du chien n° 2, le *cartilage hypertrophique comprend un bien plus grand nombre de cellules*, une trentaine environ. Elles étaient plus nombreuses encore sur d'autres préparations.

Quant au cartilage sérié, il ne paraissait pas très augmenté de hauteur; la photographie reproduite a été prise sur une des préparations où il avait sa hauteur maxima.

On remarquera que sur cette photographie les cellules sériées en particulier paraissent beaucoup plus grosses que celles de la coupe d'os normal, et que les cellules hypertrophiques présentent le même caractère, mais à un degré moindre. Lorsqu'on examinait comparativement ces préparations, on avait l'impression de ne pas les observer au même grossissement. Sur nos reproductions, l'absence de contrôle exagère encore cette illusion et

pourtant ces microphotographies furent prises absolument dans les mêmes conditions avec même oculaire, même objectif et même tirage.

D'ailleurs si on mesure exactement au compas une cellule hypertrophique de l'une de ces préparations et si on la compare avec une cellule de la même zone de l'autre gravure, on s'aperçoit que cette différence de grosseur entre les éléments de la zone hypertrophique est plus apparente que réelle.

En ce qui concerne les cellules sériées, leur augmentation de volume apparaît sur cette préparation bien probablement accidentelle. Lors de la coupe de la pièce, les cellules sériées auront légèrement tourné sur leur axe, sous l'influence du rasoir et ne se présentant plus suivant leur tranche, paraissent plus grosses.

La substance cartilagineuse paraît moins épaisse par rapport au volume des cellules. Les colonnes cellulaires ne semblent pas très déviées de leur direction rectiligne normale.

Quant au cartilage hyalin, il ne nous parut pas présenter de modifications ; ses cellules ne sont ni plus grosses ni plus abondantes et il n'est pas plus vasculaire qu'à l'état normal.

La ligne de séparation du cartilage hyalin et du cartilage sérié était sinueuse mais restait parallèle à la ligne d'ossification.

Le cartilage modifié n'était pas vascularisé.

Il n'y avait pas d'îlots de cartilage aberrants au-delà de la ligne d'ossification.

La moelle qui remplissait les espaces médullaires

était riche en cellules jusqu'au contact du cartilage de conjugaison.

La moelle osseuse. — Avant de donner les résultats de l'examen de nos frottis de moelle, il nous faut rappeler ce qu'est la moelle normale, ses fonctions, et l'intérêt que présente son étude parallèlement à celle des lésions osseuses.

C'est la moelle du lapin de 1 kilogramme qui est prise en général comme type : allant de l'enveloppe conjonctive composée de fibres en feutrage serré qui entoure la périphérie médullaire, jusqu'aux vaisseaux sanguins qui courent et se ramifient au centre de la mœlle, s'étend une trame conjonctive dont les vaisseaux forment l'armature, le tissu réticulé de leur tunique externe étant le point de départ de travées qui sillonnent la moelle en tous sens. Dans cette trame se trouvent de grosses cellules adipeuses, plus ou moins abondantes, laissant entre elles des interstices plus ou moins larges, cloisonnés de cellules conjonctives très minces, aplaties et à noyau pâle, tendues entre les vésicules et se fusionnant avec l'endothélium des capillaires qui s'ouvrent en ces interstices que remplissent les éléments cellulaires, libres dans les mailles.

Les cellules adipeuses, voilà ce qui frappe l'œil tout d'abord. A un faible grossissement sur une coupe de moelle elles apparaissent comme de *grands trous arrondis*, car le xylol a dissout la graisse et n'a laissé subsister de la cellule que son fin noyau et sa mince paroi appliquée sur les fibrilles et indiscernable.

Entre ces vides arrondis qui sont le souvenir des cel-

lules adipeuses, se trouvent massées de très nombreuses cellules dont les noyaux sont plus ou moins fortement colorés.

Et parmi celles-ci quelques-unes attirent l'attention par leur grande taille relative, leur peu d'abondance et la forme de leur noyau : ce sont les *mégacaryocytes*, cellules géantes du diamètre de 35 à 40 μ dont le noyau énorme a une forme de boudin contourné sur lui-même.

Le reste de la moelle est composé de cellules beaucoup plus petites qui, à un examen attentif, se décomposent en deux espèces de cellules.

Les unes de 14 à 20 μ ont un protoplasma très net, un noyau tantôt arrondi, tantôt en fer à cheval, mais peu coloré.

Les autres du volume du globule rouge tranchent par le peu d'abondance de leur protoplasma et la forte coloration de leur noyau « en tache d'encre ».

Les premières sont les *leucocytes*, jeunes ou adultes; les secondes sont les *normoblastes*, les globules rouges nucléées.

Sur une coupe d'os qui a subi les différentes manipulations de la technique osseuse, il n'est guère possible d'aller plus loin, et c'est l'étude sur frottis qui a permis de préciser les variétés de ces différents éléments et leurs caractères.

Supposons, pour fixer les idées, une coupe colorée par le triacide.

Les éléments à protoplasma abondant, les leucocytes, vont apparaître comme granuleux pour la plupart.

La forme de leur noyau régulièrement arrondie ou polymorphe les séparait déjà en myélocytes ou cellules jeunes et leucocytes adultes; les granulations, la taille et les propriétés tinctoriales de celles-ci vont créer de nouvelles distinctions.

Les plus nombreuses sont les cellules dites neutrophiles (Ehrlich) ou amphophiles et pseudo-eosinophiles plus spécialement chez les rongeurs (Dominici). Elles sont caractérisées par l'affinité de leurs granulations ε pour le mélange neutre d'Ehrlich. Pour d'autres, elles auraient une double affinité, pour les colorants basiques et acides, si bien que l'éosine les colorerait en rouge et le bleu polychrome ou de colodion en violet, et si ces deux colorants agissent ensemble, elles prendraient une teinte rouge violet intermédiaire. Si l'une des affinités l'emportait sur l'autre, on aurait la prédominance d'une couleur, et c'est ce qui donnerait l'apparence de pseudo-éosinophiles.

Les myélocytes ont un noyau volumineux rond ou ovalaire, régulier, possédant 1 ou 2 grains de chromatine au centre, quelques caryosomes en couronne; un fin treillis chromatinien réunit entr'eux les chromosomes centraux et périphériques.

Le diamètre du noyau est supérieur à la moitié cellulaire.

Les granulations sont caractérisées par : 1° leur coloration et 2° leur taille extrêmement petite; c'est un fin semis de granulations incomptables. Remarquez que chez le lapin en général, elles sont plus grosses que chez l'homme.

Bien moins nombreux, mais facilement discernables en petits amas, nous trouvons les *leucocytes* et les *myélocytes éosinophiles* à granulations α. De taille et d'aspect au noyau analogues, ces cellules ont des granulations très visibles, de grande taille, brillantes, réfringentes, arrondies, qui peuvent être comptées, et qui se colorent par les colorants acides, c'est-à-dire se colorent en rouge brique par le triacide et l'éosine.

Quant aux leucocytes et *myélocytes basophiles* (à granulation β et γ), leurs granulations incolores par le triacide sont métachromatiques, c'est-à-dire se colorent en une teinte tirant sur le rouge par le bleu de méthylène, le violet de dalhia et la thionine.

Enfin à côté de ces leucocytes et myléocytes granuleux existent des cellules à *protoplasma basophile non granuleux*. Ce sont les *myélocytes orthobasophiles* de Dominici, les grands mononucléaires de la moelle. Pour Dominici, c'est la forme jeune des futurs myélocytes amphophiles.

En regard de ces leucocytes et myélocytes, cellules à protoplasma abondant et généralement granuleux, se trouvent les normoblastes dont le type moyen et le plus fréquent a la taille du globule rouge et dont le caractère le plus saillant consiste dans la grande affinité de son petit noyau rond pour les colorants nucléaires. Peu volumineux, de 3 μ pour une cellule de 6 μ 7; souvent même plus petit, il prend par l'hématéine un aspect noir, pyénotique; parfois il contient 2 ou 3 noyaux, parfois il offre un aspect en rosace ou en rayons de roue. Le protoplasma, d'après Dominici, a des réactions variables; il

peut être franchement basophile, coloré en gris bleu par le Dominici; il ne semble pas renfermer d'hémoglobine.

D'autres ont un protoplasma violet rouge sombre, l'hémoglobine s'étant mélangée à la substance basophile; enfin d'autres ont un protoplasma de couleur orange rouge, puis orange pur, ce qui serait l'apanage des formes mûres pour la transformation en globule rouge

Il est souvent difficile de constater la présence d'hémoglobine sur les coupes imparfaitement fixées et les frottis seuls permettent de garder au protoplasma son affinité pour l'éosine.

Enfin, ces normoblastes peuvent varier de taille (méga- et microblastes).

En plus de ces éléments nombreux et fondamentaux de la moelle il y aurait le long des vaisseaux des traînées de lymphocytes.

Ainsi donc, en résumé, entre des cellules adipeuses, mélangés à des mégacaryocytes, à des globules rouges rares et des leucocytes adultes, on trouve en grande abondance des éléments qui sont normalement absents du sang circulant, les myélocytes et des normoblastes, c'est-à-dire ce que l'on considère actuellement comme les formes jeunes des éléments sanguins.

La moelle nous apparaît donc comme un foyer actif d'hématopéoise, cette fonction ayant toute son activité chez le fœtus et chez le jeune enfant où la moelle est rouge, cellulaire.

Plus tard elle devient plus pauvre en éléments médullaires et s'enrichit en cellules adipeuses, mais cette moelle jaune de l'adulte conserve sa fonction

hématopoiétique latente et n'attend que la demande de l'organisme pour reprendre son aspect de moelle active. Qu'une infection, intoxication ou hémorrhagie survienne et nécessite soit une hyperleucocytose, soit une régénation sanguine, la moelle aussitôt prolifère pour fournir à l'organisme les éléments dont il a besoin.

Cette réaction médullaire aux intoxications a été bien établie par les recherches de Roger et Josué, de Dominici, de Spillmann et Hausalter, et cela suffit pour faire comprendre la nécessité d'étudier comment se comporte la moelle osseuse toutes les fois où l'on donne à un animal un toxique quelconque.

Mais l'intérêt de cette étude apparaîtra bien mieux si l'on prend conscience de ce fait que la moelle osseuse comme nous venons de la présenter n'est qu'une moelle incomplète : c'est le schéma hématopoiétique de la moelle. Mais la moelle osseuse est autre chose.

Nous avons étudié une moelle artificiellement séparée de l'os, nous avons fait des frottis de moelle diaphysaire et nous n'y avons trouvé que des éléments sanguins, jeunes ou adultes, mais il nous a manqué un élément, qui non seulement fait partie de la moelle, mais à vrai dire en représente la moitié au point de vue fonctionnel : c'est l'ostéoblaste, c'est la cellule qui fait l'os. Où nous avons étudié la moelle, nous n'avons pas trouvé la moelle entière, mais une moelle déjà déchue d'une partie de ses fonctions, et qui tendait même à les perdre complètement et à n'être plus qu'un cylindre graisseux. Mais là où la moelle est complète et vivante, c'est au niveau des épiphyses, c'est dans les zones où se

fait l'ossification et là, nous voyons l'ostéoblaste et la cellule médullaire vivre ensemble, en voisines, et peut-être en parentes.

Aussi, l'étude de tout phénomène qui trouble l'ossification n'est complète que si elle s'accompagne d'une étude de la moelle osseuse.

Les recherches de MM. Marfan et Baudouin sur la moelle des os rachitiques ont contribué à prouver que les deux fonctions de la moelle sont liées étroitement. En effet, dans cette maladie où les troubles de l'ostéogénèse occupent le premier plan, ils ont montré l'existence constante à sa période de début de modifications de l'hématopoièse consistant en une suractivité médullaire au profit principalement des neutrophiles et des normoblastes, et en l'apparition d'éléments médullaires en des endroits où ils sont ordinairement absents, par exemple, dans le cartilage.

La pathologie semble donc prouver qu'il y a des relations étroites entre les éléments de l'ostéogénèse et ceux de l'hématopoièse. Selon l'expression de M. le Professeur Marfan « ils vivent dans le même habitat et se nourrissent des mêmes sucs. Donc, à défaut d'une communauté d'origine qui paraît d'ailleurs probable à certains auteurs, la co-habitation et la co-nutrition établissent entr'eux des rapports étroits. Nous sommes donc autorisés à penser qu'ils souffriront souvent ensemble et cette souffrance commune sera la règle dans le jeune âge où les deux fonctions sont plus actives et solidaires l'une de l'autre ».

La question que nous avons donc le droit de nous

poser est la suivante : si le phosphore trouble l'ostéogénèse, est-ce que l'hématopoièse ne subit pas de ce fait une modification connexe, et dans quel sens se fait cette modification?

Deux cas sont à considérer : 1° les doses fortes; 2° les doses faibles.

D'après Kassowitz, les *doses fortes* altèrent l'ossification « dans le sens du rachitisme ». Comment se comporte l'hématopoièse dans ce cas? Les expériences de Roger et Josué ont répondu. Sans nous attarder à exposer ces recherches dans tous leurs détails, contentons-nous de dire que ces auteurs ont intoxiqué des lapins adultes avec de l'huile phosphorée en injection et à doses telles que les uns mouraient d'intoxication aiguë, les autres survivaient et souffraient d'une intoxication chronique pendant 1 mois au bout duquel on les sacrifiait. Les lésions étaient d'ailleurs les mêmes dans les deux cas et ne différaient que par le degré. Cette modification médullaire consistait en diminution de cellules graisseuses, congestion médullaire, prolifération cellulaire au profit des neutrophiles surtout, et enfin quelques altérations cellulaires un peu imprécises.

Rappelons que Kassowitz avait déjà noté la congestion de la moelle avec les doses fortes; nous ne l'avons pas obtenue avec les doses plus faibles employées par nous.

Quant aux modifications du sang dans l'intoxication phosphorée, elles furent étudiées par de nombreux auteurs qui trouvent une leucocytose marquée chez le lapin et les poules alors que chez l'homme on cons-

taterait une diminution de la leucocytose dont le degré serait proportionnel à la gravité de l'intoxication.

Ce fait n'est pas pour engager à appliquer à l'homme les résultats obtenus chez les animaux.

Ainsi donc les doses fortes donnent des troubles de l'ostéogénèse dans le sens du rachitisme et des modifications médullaires caractérisées par une prolifération neutrophile.

Passons aux doses faibles. Voilà précisément ce qui nous intéresse : s'il était vrai que le phosphore à ces doses, loin de troubler l'ossification, l'exagère dans son sens physiologique, s'il y a production surabondante d'os, ne serait-il pas du plus haut intérêt de savoir de quelle modification médullaire s'accompagne cette suractivité ostéogénique.

Et à vrai dire, lorsque nous avons commencé ce travail, nous ne mettions nullement en doute les données de Wegner et notre but était surtout de chercher comment se comportait la moelle osseuse lors de la surproduction de tissu osseux. Et lorsque M. le Professeur Marfan voulut bien nous confier ce travail, nous l'avons accepté avec d'autant plus d'empressement que nous espérions avoir là l'occasion de saisir la preuve de l'existence entre l'hématopoièse et l'ostéogénèse d'un équilibre, dont la connaissance serait peut-être utile à aider à la solution du problème de l'origine commune ou distincte de la cellule osseuse et de la cellule sanguine.

Nous le savons, à l'âge de la double activité médullaire, le trouble de l'ostéogénèse accompagne l'exagération de l'hématopoièse comme si le travail exagéré

d'une fonction entraînait l'imperfection de l'autre.

Certes l'habitat commun, l'action d'une même cause morbide sur des tissus voisins peut expliquer cette souffrance commune. *Mais si on avait pu saisir sur le vif l'autre côté du phénomène,* si par l'action d'une substance, *exagérant l'ostéogénèse dans son sens normal,* on avait pu constater une modification en moins de l'hématopoièse, cet équilibre n'aurait-il pas été une forte présomption en faveur de la théorie qui veut faire dériver d'une même cellule mère et la cellule sanguine et la cellule osseuse.

Car, dans cette hypothèse, il est facile de comprendre que si cette cellule évolue dans le sens de l'hématopoièse, elle sera enlevée à l'ostéogénèse, et inversement.

On pourrait même supposer, toujours dans cette hypothèse hasardeuse, que l'appel de l'organisme qui veut du sang a été entendu de plus haut, de la cellule mère lorsque, encore indifférente, elle était encore appelée à une double destinée.

Et que par suite de cette demande de l'organisme, alors même que la cellule mère ne deviendrait pas cellule sanguine, elle serait impropre à donner une cellule osseuse absolument normale mais que, ostéoblaste imparfait, devié légèrement de son évolution normale par l'attrait de l'hématopoièse, elle ne pourrait plus construire, sur un plan normal, l'os nouveau.

Et dans cette hypothèse, quel appui fournirait l'étude du rachitisme à la théorie de M. Retterer qui voit dans la cellule cartilagineuse l'origine de l'ostéoblaste et de la cellule sanguine !

La vascularisation du cartilage se comprendrait par la nécessité de charier les nouvelles cellules sanguines qui vont se former du cartilage.

Les portions aberrantes de cartilage seraient dues à ce que leurs cellules cartilagineuses impropres à leur destinée normale, tiraillées pour ainsi dire entre deux tendances resteraient incapables d'ouvrir leurs capsules et d'y faire os et sang.

Le tissu ostéoïde serait un tissu osseux imparfait, le seul que les ostéoblastes déviés aient encore la force d'édifier.

La prolifération du cartilage serait précisément la traduction de la réponse que la cellule cartilagineuse se prépare à faire en proliférant aux demandes exagérées de l'hématopoièse.

La confusion des différents tissus serait le résultat de toutes ces tendances : pénétration en haut des espaces médullaires dans le cartilage pour aller au devant du sang nouveau, cartilage qui persiste en bas par incapacité de faire de l'os.

C'est en entrevoyant lointainement une tentative de confirmation de cette hypothèse téméraire que nous avons entrepris nos expériences, dont l'insuccès nous a réduit à des prétentions plus humbles.

Nous n'avons pas obtenu ces fameuses couches d'os compact que, sur la foi des affirmations de Wegner, nous pensions devoir provoquer par l'action du phosphore ; dès lors, les modifications médullaires correspondantes avaient perdu pour nous la plus grande partie de leur intérêt.

Nous indiquerons rapidement la technique la plus simple pour l'examen de la moelle.

Nous avons fait des frottis et des empreintes de moelle diaphysaire et nous avons conscience maintenant que cela était insuffisant : la constitution de la moelle au milieu de la diaphyse pouvant être différente de celle de la moelle qui se trouve au niveau de la zone d'activité.

De plus, nous avons eu tort de ne faire que des frottis d'un seul os par animal; étant donné la rareté des modifications osseuses rencontrées, il aurait été bon de faire des frottis des différents os, car quelle conclusion tirer de la comparaison de l'état de la moelle du fémur avec des lésions osseuses qui n'existent que sur les seules extrémités inférieures des tibias.

Enfin un certain nombre de nos préparations ont été très difficiles à bien colorer par suite d'un accident survenu lors de la fixation.

Cependant indiquons les principaux procédés de fixation conseillés.

Celui qui, pour Ehrlich, est le meilleur : c'est la chaleur, non pas le passage à la flamme, mais la fixation par le séjour dans la cuve à toluène pendant une heure (ou au four à flamber à 110°).

2° Le liquide de Dominici que l'on prépare de la façon suivante : On prend 45 centimètres cubes de sublimé à saturation; on ajoute de la teinture d'iode jusqu'à coloration jaune clair et l'apparition de quelques paillettes d'iode à la surface du liquide. Puis on ajoute 5 centimètres cubes de formol. Enfin si la coloration a trop

baissé, on la ramène à la coloration optima par l'addition d'une goutte ou deux de teinture d'iode. On fixe les frottis non desséchés en les trempant deux secondes dans ce liquide.

3° Enfin fixation à l'acide osmique à 2 p. 100 et chauffé.

La coloration peut être faite à l'aide de très nombreux mélanges colorants; nous nous sommes servi principalement de :

1° Triacide d'Ehrlich, ainsi appelé parce que les trois affinités basiques du vert de méthyle sont saturées par 3 molécules de couleur acide, orange 3 et fuchsine acide, se trouve tout préparé dans le commerce, et la coloration se fait par le séjour du frottis pendant 20 minutes environ dans cette solution.

2° La coloration de Dominici a été indiquée lors de la technique osseuse.

3° Nous avons employé également le Leischmann (3-10 minutes), puis eau distillée le même temps.

L'examen de nos frottis de moelle ne nous a pas montré de différences bien nettes entre les frottis des animaux à phosphore et ceux de contrôle.

Nous avions dans les deux cas un mélange de normoblastes de variétés différentes, de cellules mononucléaires non granuleuses, de cellules granuleuses en majorité neutrophiles soit sous forme de myélocytes, soit de cellules à noyaux en voie de lobulation.

Nous n'avons pas vu de lymphocytes; quelques mégacaryocytes.

Les préparations de moelle du chien n° 2 nous ont

semblé plus riches en cellules géantes et aussi en formes granulées jeunes alors que sur les frottis des autres animaux les formes adultes étaient plus nombreuses.

Mais, à cause même de la richesse cellulaire de nos moelles, de la difficulté de la numération et aussi des causes d'erreur que nous avons signalées plus haut, nous croyons devoir n'attribuer que peu de valeur à nos constatations.

CHAPITRE VII

Vue d'ensemble.

Il est temps maintenant de comparer toutes ces expériences et d'essayer de retenir ce qui se dégage de cette vue d'ensemble.

A celui qui se contente de lire les conclusions d'un ouvrage, il semble bien que les affirmations de Wegner n'ont guère trouvé qu'un seul contradicteur : Kissel.

A part cet auteur, d'une précision brutale dans l'énoncé de ses résultats négatifs, tous les expérimentateurs se sont accordés à confirmer l'existence de la « Phosphorschicht » de Wegner, qu'ils étudient et sur l'existence de laquelle ils s'appuient pour prôner le traitement phosphoré du rachitisme.

Mais celui qui a la patience de suivre dans le détail l'exposé des recherches de Kassowitz, de Miwa et Stoelzner, doit arriver à une conclusion toute autre que celles qui terminent les publications de ces auteurs.

On n'a pas oublié ce que Wegner avait décrit et figuré dans son article : ce sont des modifications énormes, colossales, qui « sautent aux yeux » « sofort in den Augen springt ». La couche due au phosphore est pour ainsi dire « palpable » « fast handgreiflich ».

A l'examen microscopique, elle apparaît comme formée d'os véritable, bien constitué « als wirklicher wohlgebildeter Knochen ». Elle se produit surtout chez les animaux à l'âge de la croissance, chez qui elle se montre « en tous les points où normalement du tissu spongieux se forme aux dépens du cartilage ».

Mais chez les animaux adultes aussi, la densification osseuse va si loin que les poules en arrivent à avoir des os qui ne méritent le nom d'os creux que « nur mehr historisch! »

Cette production d'os compact est « frappante » « étonnante »!

Mais passons maintenant à Kassowitz qui étudie la « Phosphorschicht » minutieusement au microscope : il semble que les lésions qui, dans les expériences de Wegner, étaient énormes à l'œil nu, se sont évanouies au fur et à mesure que le grossissement augmentait.

Kassowitz ne doute pas un instant de l'existence de la « Phosphorschicht » chez ses animaux d'expérience, si peu même qu'il la trouve partout, même chez son unique animal de contrôle. Mais comment la décrit-il? A l'œil nu, c'est une frange blanche et homogène située à l'union du cartilage et du tissu spongieux, frange qui mesure 3 à 5 millimètres, alors que, ajoute Kassowitz, la couche chondro-calcaire n'a normalement que 1 millimètre au plus. « 2-3 mllm. messender, weiser dichter Saum, während in normaler Weise die Verkalkungsschicht des Knorpels einen höchstens 1 mllm. breiten Saum darstellt. » Ne serait-ce donc que la couche chondro-calcaire élargie?

Au microscope, elle apparaît comme formée de « l'élargissement des zones du cartilage calcifié, des espaces médullaires et de l'ossification métaplastique. Ainsi donc, elle ne comprend que les zones augmentées de hauteur du cartilage hypertrophique et des travées cartilagineuses bordées de la mince frange de substance pré-osseuse.

Nous voilà loin de l' « os bien formé » en tous points, comparable à la substance osseuse compacte de l'écorce diaphysaire, dont parlait Wegner.

Ce n'est même pas de l'os, mais au contraire ce qui forme cette fameuse « couche osseuse », c'est l'élargissement des zones où il n'y a pas encore d'os.

Dans cette « Phosphorschicht » de Kassowitz, il y a deux éléments à distinguer :

1° L'augmentation de hauteur du cartilage calcifié.

2° L'augmentation de hauteur de la couche ossiforme qui, si nous en croyons Kassowitz, aurait un développement tout à fait anormal, parce que formée de longs espaces médullaires extraordinairement allongés, très étroits et non ramifiés.

« Von ausserordentlich verlängerten, sehr schmalen, unverzweigten Markräumen durchbrochen ist ».

Et à bien entendre Kassowitz, c'est ce deuxième élément qui caractériserait la « Phosphorschicht » proprement dite, « die Phosphorzone ohne die entzündlichen Erscheinungen. » Et où la trouve-t-il, dans toute sa beauté? C'est chez la poule qui, précisément, n'avait pas reçu de phosphore! Mais, pas de doute pour Kassowitz : voilà ces longs espaces médullaires en

forme de boyaux, et fait qui témoigne de sa pureté, cette phosphorschicht ne s'accompagne pas de l'augmentation de hauteur du cartilage modifié.

A des degrés variés, il rencontre cette couche chez tous ses animaux d'expérience sans exception, associée ou non, il est vrai à d'autres modifications plus ou moins développées selon les doses de phosphore.

Mais, cette couche de longs espaces médullaires entre des travées cartilagineuses en voie d'ossification, nous l'avons trouvée nous aussi chez nos chiens, et, coïncidence vraiment significative, elle était surtout bien développée chez nos animaux qui n'avaient pas reçu de phosphore, de même que Kassowitz l'avait trouvée particulièrement nette chez son unique animal témoin! A moins d'admettre « que la mauvaise étoile » de Wegner s'acharne à jouer de vilains tours à tous les animaux de contrôle depuis 1872 jusqu'à nos expériences personnelles, il est logique de croire que cette « Phosphorzone » ne doit rien au phosphore.

Que reste-t-il donc qui puisse être rattaché à l'action du phosphore à petites doses? L'augmentation de hauteur du cartilage hypertrophique qui, pour Kassowitz, était déjà le premier degré de ce qu'il appelle, « die entzündlichen Erscheinungen. » Nos expériences personnelles nous portent en effet à croire que c'est là la première manifestation évidente de l'action du phosphore sur l'ossification et que loin de s'accompagner d'une exagération de la hauteur de la zone ossiforme, celle-ci diminue proportionnellement à l'augmentation d'importance du cartilage calcifié.

Nous aurions là un phénomène peut-être du même ordre que ce que l'on a constaté au niveau des os atteints de rachitisme commençant.

M. le Professeur Marfan écrit en effet : « La couche du « cartilage hypertrophique est, de toutes celles qui repré- « sentent le cartilage en activité, celle qui est la plus « épaissie, et cela à toutes les phases de la maladie. Dès « le début de la maladie, elle peut devenir le double de « ce qu'elle est à l'état normal ».

Par des doses plus fortes, Kassowitz a vu outre cette augmentation d'épaisseur du cartilage, la ligne d'ossification devenir irrégulière, la vascularisation médullaire et osseuse augmenter, les vaisseaux envahir le cartilage dont les colonnes cellulaires n'ont plus la direction régulièrement rectiligne mais sont déviées de côté et d'autre.

A ces résultats relativement concordants, dans la réalité sinon dans l'interprétation, entre les expériences de Kassowitz et les nôtres, s'opposent nettement ceux de Kissel qui jamais n'a pu constater de modifications analogues. Son travail conduit avec toute la rigueur scientifique désirable, est complet au point de vue des renseignements sur les résultats. Or, chez les animaux qui présentaient les manifestations les plus importantes, la couche du cartilage hypertrophique était absolument semblable chez ceux qui avaient reçu du phosphore et chez les animaux de contrôle.

Mais, d'autre part, il notait que les noyaux des cellules du cartilage hyalin se coloraient mal, que les colonnes cellulaires n'étaient pas absolument parallèles, que la substance cartilagineuse intermédiaire était augmentée,

que les cellules du cartilage sérié étaient plus ratatinées que normalement ; il trouvait en outre des stries rouges entre le cartilage hypertrophique et le cartilage atrophique ; la ligne d'ossification lui paraissait irrégulière et pas nette ; il notait encore que les cellules médullaires étaient petites pour la plupart (?).

Et il concluait à une atrophie du tissu. Mais il semble bien, à lire entre les lignes, que Kissel aurait pu abréger cette longue et minutieuse description, en disant simplement : « Je n'ai rien trouvé du tout ».

Et cela ne va nullement à l'encontre des affirmations de Kassowitz, ni des nôtres, car Kissel a donné le phosphore à des doses tellement faibles, qu'il est sans aucun doute resté au-dessous des doses nécessaires pour l'obtention de ces modifications.

A des chiens de même poids que les nôtres il donnait au maximum 9 centimilligrammes alors que nous avons donné 2 décimilligr. 5 et que Kassowitz donnait de 1 décimilligr. 5 à 4 décimilligrammes à des lapins d'un poids moitié moindre.

Ce qui pourrait surprendre davantage, c'est que Kissel ait provoqué, avec d'aussi petites doses, des altérations organiques et des troubles de la santé générale de ses animaux alors que nos chiens ont relativement bien supporté des doses beaucoup plus fortes.

Mais les expériences de Kissel ayant duré beaucoup plus longtemps (4-5 mois) et d'autre part un de nos chiens, et celui-là même qui présentait des modifications osseuses, ayant fini au bout d'un mois par présenter quelques manifestations fâcheuses dans son état général

il faut conclure que le phosphore à très petites doses longtemps continuées, comme l'a fait Kissel, donne des lésions au niveau des différents organes mais ne produit pas de modifications osseuses, alors que des doses plus fortes mais continuées beaucoup moins longtemps amène des troubles de l'ossification avant d'avoir eu le temps d'altérer par trop gravement les différents parenchymes.

Quant aux résultats de Miwa et Stoelzner, ils sont loin d'avoir une valeur absolue. Nous avons déjà fait remarquer le peu de soucis qu'avaient ces auteurs de s'entourer des précautions que réclame la prudence expérimentale, et combien le « léger degré de sklerose », qu'ils disent avoir constaté au niveau de quelques travées du tissu spongieux, est éloigné de la couche d'os compact que Wegner avait décrite.

Pour tout lecteur qui aura suivi patiemment leur énumération fastidieuse de milles remarques sans intérêt et opposées sur les différents os qui composent le squelette, et qui aura vu la gravure incompréhensible qui illustre leur travail, il sera difficile d'accorder quelque crédit à la conclusion de ces auteurs qui déclarent : « Nos expériences ont confirmé les données de Wegner, » et qui sur les 4 lapins et 3 poules n'ont vu que deux fois des signes douteux de sclérose légère, et cela dans des conditions telles que cela ne paraît nullement démonstratif.

Ces auteurs ont au moins le mérite d'ajouter : « cela ne prouve pas que le phosphore doive être considéré comme le remède du rachitisme : le rachitisme n'étant pas la raréfaction osseuse ».

En résumé, depuis la publication du travail de Wegner, 14 poules, 17 lapins et 27 chiens ont été sacrifiés dans le but de rechercher cette fameuse couche osseuse épaisse et compacte que Wegner avait vue, à l'œil nu, sur tous ses animaux d'expérience, et sauf deux cas très douteux, jamais on ne put la retrouver.

Il semble inutile d'insister.

Mais la production d'os compact sous l'influence du phosphore est devenue une notion classique qui ne paraît pas devoir disparaître de sitôt des traités de pharmacologie.

Ce qui est hors de doute, c'est que :

1° *Le phosphore à très faibles doses* (celles de Kissel, 3e série), soit 3 centimilligrammes par kilogramme, ne trouble nullement la santé, ne donne aucune lésion organique appréciable, même après une administration prolongée.

Mais elle ne produit non plus aucune modification de l'ossification.

2° Lorsque la dose de phosphore s'approche de 1 décimilligramme par kilogramme (Kissel, 1re série), il est encore relativement bien toléré par l'organisme, lorsque l'emploi n'en est pas trop prolongé. Mais à la longue, après des mois, il retentit sur les parenchymes nobles dans un sens nuisible par intoxication chronique, se manifestant par la perte de l'appétit, le dépérissement et la cirrhose hépatique.

A ces doses qui sont à la limite des doses utilisées en thérapeutique infantile, l'ossification ne paraît être modifiée en rien.

Pas de production d'os compact, ni de troubles de l'ossification d'aucun genre.

Il semble que l'intoxication suffisante pour amener très lentement des lésions organiques ait été trop faible pour agir sur l'os.

3° Le phosphore aux doses employées par nous, 2 décimilligrammes par kilogramme, manifeste déjà son pouvoir toxique de façon plus rapide ; cette intoxication reste tout à fait légère mais peut-être suffisante pour provoquer l'apparition des premiers troubles de l'ossification consistant en *une augmentation de hauteur du cartilage hypertrophique*. Ce sont les modifications osseuses des doses faibles de Kassovitz.

4° Au fur et à mesure que l'on élève les doses, les phénomènes d'intoxication deviennent de plus en plus fréquents et plus sérieux (expériences de Miwa et Stoelzner), et en même temps les lésions osseuses s'accentuent dans le sens du rachitisme (lésions des doses fortes de Kassowitz) ; à l'augmentation de hauteur du cartilage hypertrophique, s'ajoutent l'irrégularité de la ligne d'ossification et la vascularisation du cartilage (Kassovitz).

Ceci en restant bien entendu dans les conditions de ces expériences.

Mais de l'absence de confirmation des expériences de Wegner, allons-nous en conclure que le traitement phosphoré du rachitisme s'effondre, parce que sa base est ruinée ? Nous l'avons déjà dit, au début de ce travail, tel n'est pas notre avis.

Sur la valeur d'une méthode de thérapeutique, l'expérience clinique seule a le droit de porter un jugement.

Or, celle-ci nous apprend que le traitement phosphoré n'a pas, il est vrai, justifié les espérances qu'on avait eu en lui en ce qui concerne le traitement des lésions osseuses proprement dites, mais que son emploi a été couronné de succès dans deux cas bien spéciaux : pour combattre certains symptômes nerveux comme la tétanie et dans les cas de crâniotabes.

Or, il est évident que l'expérimentation a laissé en dehors de son atteinte les manifestations nerveuses dont la pathogénie complexe est mal élucidée et qui n'ont sans doute que des rapports lointains et bien indirects avec les lésions osseuses du rachitisme.

Quant au crâniotabes, nous ferons remarquer que, dans nos expériences, nous n'avons pas étudié l'influence du phosphore sur l'ossification conjonctive et que par conséquent les résultats négatifs de l'expérimentation ne permettent pas de mettre en doute la légitimité des conclusions cliniques.

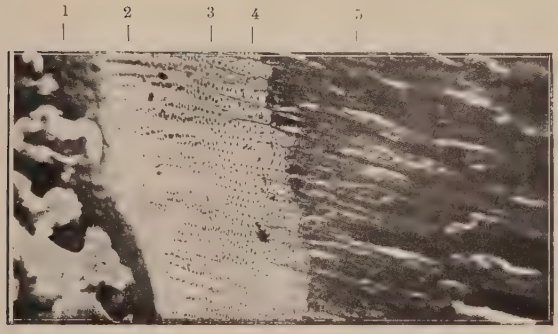

Fig. 1. — Epiphyse inférieure du tibia d'un jeune chien normal.

1. — *Cartilage hyalin.* — 2. *Cartilage sérié* (une trentaine de cellules). — 3. *Cartilage hypertrophique* (7-9 cellules). — 4. *Ligne d'ossification*, nette et rectiligne. — 5. *Zone d'ossification* avec ses travées cartilagineuses en voie d'ossification et ses espaces médullaires allongés et parallèles.

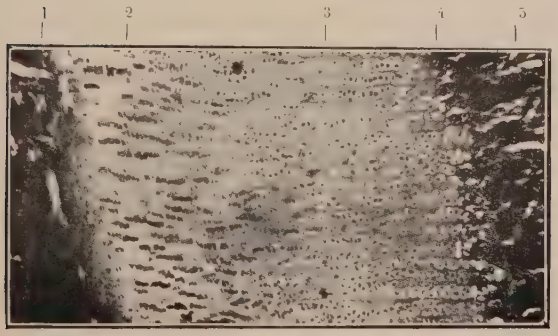

Fig. 2. — Epiphyse inférieure du tibia d'un jeune chien ayant reçu des doses faibles de phosphore (2 décimilligrammes par kilogr).

1. *Cartilage hyalin.* — 2. *Cartilage sérié.* — 3. *Cartilage hypertrophique*, d'une hauteur totale beaucoup plus importante que normalement et comprenant un bien plus grand nombre de cellules (20-30). — 4. *Ligne d'ossification* qui a perdu sa netteté. — 5. *La zone d'ossification* à travées parallèles manque ici complètement. Immédiatement contre le cartilage se trouve un tissu spongieux à mailles larges et irrégulières.

CONCLUSIONS

1° Wegner a décrit, en 1872, sous le nom de « Phosphorschicht » une couche d'os véritable, de structure compacte analogue à celle de la diaphyse des os longs, qui, sous l'influence du phosphore à petites doses, se produirait à la place du tissu spongieux qui naît normalement du cartilage de conjugaison.

2° On peut affirmer que la production de cette couche osseuse sous l'influence du phosphore n'a été réalisée par aucun des expérimentateurs suivants, bien que la plupart formulent des conclusions favorables à Wegner.

3° La « Phosphorschicht » de Kassowitz, formée de l'augmentation de hauteur du cartilage hypertrophique et de la zone ossiforme n'a aucun rapport avec la « Phosphorschicht » de Wegner.

4° Les résultats positifs de Miwa et Stoelzner ont été observés dans de telles conditions, qu'ils ne sont pas démonstratifs.

5° Kissel n'a jamais trouvé cette couche osseuse de nouvelle formation.

6° Nos expériences confirmant en partie les données de Kassowitz nous permettent d'affirmer que si la production d'os compact sous l'influence du phosphore à petites doses est tout à fait douteuse, il est d'autre part hors de doute que le phosphore trouble l'ossification, et cela au seuil même de l'intoxication subaiguë.

7° Les modifications dues au phosphore à doses de

2 décimilligrammes par kilogramme d'animal, consistent en :

1° L'augmentation de hauteur du cartilage hypertrophique.

2° La diminution de hauteur et même la disparition de la zone ossiforme.

8° Les modifications médullaires correspondantes ne sont, semble-t-il, qu'un faible degré de la réaction banale à l'intoxication.

9° Nous n'avons pas étudié l'action du phosphore sur l'ossification conjonctive.

10° Il semble donc que l'action du phosphore à doses un peu élevées relativement aux doses usitées en thérapeutique, réalise sur les os des altérations qui rappellent un peu celles du rachitisme. On pourrait être tenté d'en conclure qu'il faut rejeter le phosphore de la thérapeutique de cette maladie.

Cette conclusion serait injustifiée. Elle ne découle pas naturellement de nos expériences.

Avant tout nous devons considérer les résultats de l'expérience clinique. Or, celle-ci montre que le phosphore est utile dans certaines formes de rachitisme, particulièrement dans celles qui se compliquent d'accidents nerveux du genre de la tétanie (Marfan) ou qui s'accompagnent de crâniotabes (Epstein).

Vu : le Président,
MARFAN

Vu : Le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

1861 **Levin**. — Studien über Phosphorvergiftung. *Virchow's Archiv*. Bd 21, 1861.

1865 **Munk und Leiden**. — *Die acate Phosphorvergiftung*, Berlin 1865.

1866 **Von Senftleben**. — Uber die Erscheinungen und den anatomischen Befund bei der Phosphorvergiftung. *Virchow's Archiv*., Bd 36, 1866.

1872 **Georg Wegner**. — Der Einfluss des Phorphors auf den Organismus. *Virchow's Archiv*., Bd 35, 1872.

Maas. — Ueber den Einfluss gewisser Arzneistoffe auf das Knochensystem und ihren Werth für die chirurgische Therapie, *Tagbl. d. 45e Versamml. deutsch. Naturf. und Aerzte*, Leipzig, 1872. Section f. Chirurgie. Sitzung, 15 august.

1877 **Giey**. — Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Arsens auf den Organimus. *Archiv f. exp. pathol. Pharm.*, bd, 8, 1877.

Binz. — In Gerhardts, *Handbuch f. Kinderkrankh.* Bd 1, 1877, S. 455.

1879 **Kassowitz**. — Die normale Ossification und die Erkrankungen des Knochensystem's bei Rachitis und hereditären S. *Med. Jahrb.* Wien, 1879, 293-457.

1880 **Kassowitz**. — *Ibid. Med. Jahrb.* Wien,, 1880, 270-353.

1881 **Kassowitz**. — *Ibid.* Theil. normale Ossification. Wien, 1881.

Busch. — Beobachtungen uber die Heilwirkung... *Sitz. d. niederrhien. Gesellsch. f. Natur.u. Heilk. in Bonn.* Sitzung von 16 mai 1881.

Kassowitz. — Die normale Ossif,.. 2 obs. Rachitis. *Med. Jahrb.* Wien, 1881.

1883 **Von Korsakow.** — *Zur Frage uber die Pathogenese der Englischen Krankheit.* Moskak 1883, Dissert.

Kassowitz. — Die Phosphor. Behandlung der Rachitis. *Zeitsch. f. klin. Med.* Berlin 1883.

— *Ibid. Wien. med. Blatt.*, 1883 VI, 1884. VII.

Reninger. — *Path. Anat. des Knochenmark's bei Phosphorvergiftung.* Dissert, St-Pétersbourg, 1883.

1884 **Soltmann.** — *Breslauer ärztliche Woch.*, 1884.

Kassowitz. — Die Behandlung der Rachitis mit Phosphor. *Wien. med.* Bl., 1883.

1885 **Kassowitz.** — Erfolg der Phosphorbehandlung. *Allg. Wien med. Ztg.*, 1885, XXX.

— Epilog.zur Phosphordebatte. *Wien. med. Bl.* 1885 VIII.

— Einige Bemerkungen über die Phosphorbeh., *Jahrb. für Kinderh.*, Leipzig, XXIII.

Hochsinger. — Die Phosphorbehandlung im Jahre. 1884. *Wien. med. Bl.*, 1885.

— Docteur Schwechten und Phosphorbehandlung. *Wien. med. Bl.*, 1885, VIII.

Schwechten. — Zur Phosphorbehandlung. *Berl. klin. Wochschr.*, 1884, XXI, 825.

— Erwiderung auf Carl Hochsinger. *Wien. med. Bl.*, 1885, VIII.

Diskussion auf die Pathologie und Therapie der Rachitis. *Wien. med. Presse,* 1884, XXV.

Bohn. — *Diagnose, Prognose und Therapie der Rachitis.*

Softmann. — *Behandlung der Rachitis mit Ph.*

Semechenko. — Fosfor pri Anglisskoi bolegni. *Vraich.*, St-Pétersbourg, 1885.

Boas. — Zur Kritik der Phosphorbehandlung bei Rachitis. *Berl. klin. Wochschr.*

Griebsch. — Die Phosphorbehandlung der Rachitis. *Jahrbuch. f. Kinderh.*, Leipzig, 1885.

Monti. — Zur Phosphorbehandlung der Rachitis. *Wien. med. Presse*, 1885, XXVI.

Guttman. — Zur Dietetik bei Englischer Krankheit. *Hyg. Rundschau.* Berl., 1881.

Meyer. — *Ein Beitrag zur Behandlung der Rachitis mit Phosphor.* Kiel, 1885.

Hryntschak. — Die Behandlung der Rh. mit. Ph. *Wien. med. Presse*, 1885.

Loebl. — Körpergewicht mit Phosphorbehandlung bei Kinder. *Wien. med. Bl.*, 1885. Die Phosphordebatte in der K. K. Gesellschaft der Aerzte in Wien. *Wien. med. Bl.*, 1885.

Tedeschi. — Il trattamento del rachitismo studio e revista. *Riv. veneta. di. s. med.*, Venezia, 1884.

1886 **Siegel.**—Über Rachitis und die Behandlung derselben mit Phosphor. *Med. Corr. bl. d. Wuttemberg, ärtzl. Ver.* Stuttgart. 1885.

Meyer. — *Ein Beitrag zur Behandlung der Rachitis. mit Phosphor.*. Kiel, 1885.

Schwechten.— Zur Phosphorbehandlung der Rachitis. *Verandl. d. Berl. med. Gesell.*, 1885.

Unruh. — Die Behandlung der Rachitis mit Phosphor. *Jahrb. d. Gesellsch. f. Nat. u. Heilk. in Dresden*, 1885-6.

1887 **Starker.** – *Die Phosphorbehandlung der Rachitis.* Freiburg.

Escherich.— Notiz zur Phosphortherapie der Rachitis. *München. med. Wochschr.*, 1884.

Krauss. – *Behandlung der rh. Verkrummung.*

Melichar. — Über Ph.-Behandlung der Rach. *Med. chir. Centralblatt*, Wien , 1887.

Rubino. — Path. et thérapeut. du Rachitisme. *Giorn. internaz. d. sc. med.*, Napoli.

Bohn. — Il trattamento della rachitide col fosforo. *Arch. di patol. inf.*, Napoli, 1884.

Canali. — Contributo clinico alla cura del fosforo nel rachitismo. *Riv. clin. Bologna.*

Schütter. — *Beitrag zur Phosphotherapie der Rachitis* Göttingen, 1887.

Widerhofer. — Uber Behandlung der Rachitis. *Med. Centralbl.*, Berlin, 1887.

1888 **Toeplitz.** — Ueber Rach. und ihre Behandlung mit Phosphor. *Jahresb. d. schles. Gesellsch. f. vaterl. Kult*,, Breslau, 1887.

Hochsinger. — Phosphorbehandlung der Rachitis. *Wien. med. Presse*, 1888.

Comby. — Traitement du Rachitisme par le Ph. *Bull. et mém. soc. méd. Hôp*,, 1888.

— Traitement du Rachitisme par le Ph. *Rev. gén. de cl. et de thér.*, Paris, 1888.

De Montmollin. — *Ueber Phosphorbehandlung bei Rach.*, Basel, 1888.

1889 **Mandelstamm.** — On effect. of minimal doses of phosphorus in rickets. *Vrach.*, Saintt-Pétersbourg, 1889.

Schabanova. — Traitement du Rachitisme par le Ph. *Jahrb. f. Kinderh.*, Leipzig, 1889.

Raudnitz. — Zur Phosphortherapie der Rachitis. *Wien. med. Wochsch.*, 1889.

Kassowitz. — Zur Theorie und Behandlung der Rachitis. *Wien. med. Wochsch.*

1890 **Zuffi.** — Il biennio 1888-89 all instituto del rachitici in Milano. *Arch. di ortop Milano.*

1891 **Sternberg.** — Heilung schwerer puerperaler Osteomalacie unter Phosphorbehandlung. *Wien. klin. Wochensch.* Bd, 4.

Fehling. — Ueber Wesen und Behandlung der puerperalen Osteomalacie. *Arch. f. Gyn.* Bd, 39.

Voute. — Quelques remarques sur le traitement du rachitisme par le Ph. *Bulletin gén. de Thér.*, Paris, 1891.

Martel. — Traitement du Rachitisme par le Ph. *Obozr mosk.*, 1891; *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd 34.

1892 **Taussig**. — Ueber Blutbefunde bei acuter Phosphorvergiftung: *Archiv f.experimentelle. Pat. und Pharm.*, 1892.

1892 **Sternberg**. — Ueber Behandlung und Diagnose der Osteomalacie. *Zeitsch. f. klin. Med.* Bd, 22.

1893 **Guinon**. — Rachitisme et phosphore. *Rev. mens. des mal. enf.* 1893.

Sternberg. — Uber Diagnose and Therapie der Osteomalacie, *Zeitsch. f. klin. Med.* Bd. 22.

1894 **Legendre et Broca**. — Traitement du rachitisme, *Mercredi med.* Paris 1894.

Gamba. — Path. e. curà del rachitisme. *Gaz med. di Torino*. 1894.

Comby. — Trait. du Rachitisme. *Médecine moderne.* Paris 1894.

1895 **Magitot**. — Des accidents industriels du phosphore et en particulier du phosphorisme. *Revue mensuelle de stomatologie.*

Latzko. — Zur Therapie der Osteomalacie. *Wien med. Presse.* 1895.

1896 **Marfan**. — Traitement du rachitisme. *Rev. mens. d. mal. enf.* 1891.

Comby. — Thérapeutique et prophylaxie du Rach. *J. de clin. et thér. inf.* Paris 1890.

Kissel. — Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Knochen wachsender Thiere unter den Einfluss minimaler Phosphordosen. *Virchow's Archiv*. Bd. 144.

Hartcop. — Zur Phosphorbehandlung. *Munsch. med. Wochs.*

Riedel. — Ueber Phosphornecrose. *Archiv. für. klin. Chir.* Bd. 53.

Kosminski. — Ueber puerperale knochenerweichung mit Berücksichtigung der Phosphortherapie. *Przeglad lekarski* 1896.

Hagenbach. — Behandlung der Rachitis. *Handbuch der speciellen Therapie innerer Krankheiten.*

Winckel. — *Behandlung der Osteomalacie.*

1897 **Comby.** — Rachitisme, *in Traité des mal. des enfants* de Granger, Comby, Marfan.

1898 **Retterer.** — Note de Technique relative au tissu osseux. *Compte rendu soc. de biologie.* Paris 359.

— Origine et Structure des ostéoblastes et du tissu osseux. *Ibid.* p. 361.

— De l'ossification endochondrale. *Ibid.* p. 389.

Miwa et Stoelzner. — Hat die Phosphorbehandlung eine wissenschaftliche Begründung. *Jahr. f. Kinderh.* Leipziz. 1898.

Lop. — Influence de race sur Rachitisme le traitement par le phosphore. *Rev. de thérap. med. chir.* Paris, 1898.

1899 **Roger et Josue.** — Etude histologique et chimique de la moelle osseuse dans l'intoxication phosphorée. *Soc. Biologie*, 27 mai 1899.

— La moelle osseuse du cobaye. *Soc. Biol.* 1859.

— *La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections.* Monog. clin. de l'œvre med. chirurg. 1899.

1900 **Ricci.** — Minime dose di fosforo nella cura del rachitismo. *Corriere*, Milano, 1900.

Kassowitz. — Phosphor bei Rachitis. *Therap. Monatsch.* Berlin, 1900.

Grisel. — Il fosforo nella rachitide. *Ref. med.* Palesmo 1900,.

Hausalter et Spillmann. — Altération de la moelle osseuse au cours des infections et des intoxications chez l'enfant et les jeunes animaux. *Soc. Biol.* 20 janv. 1900.

1902 **Variot.** — Le Rachitisme et son traitement. *Ann. de méd. et chir. inf.* 1902.

Kassowitz. — Ueber Rh. und Behandloung mit Phosphorleberthran. *Wien. med. Wochsch.* 1902.

Ungar. — Phosphorbehandlung der Rachitis. *München. med. Wochsch.* 1902.

Dominici. — Sang et moelle osseuse. *Manuel d'Histologie path.* de Cornil et Ranvier. T II.

1903 **Concetti.** — La cura del fosforo. *Riv. di. clin. pediat.* Firenze.

Albarel. — Le traitement du rachitisme à la fin du XVIII[e] siècle et de nos jours. *Ann. méd. et chir. inf.* Paris.

Von Hansemann. — Le rachitisme du singe. *Virchow's Archiv.* 1903.

1904 **Spiestchka.** — Zur Frage der angeborenen Rachitis und der Phosphorbehandlung *Jahrb. f. Kinderh.* Berlin.

Fedèle. — Contributo alla cura del forforo nel rachitismo. *Rev. clin. ped.* Firenze.

1905 **Siegert.** — Die Étiologie der Rachitis auf Grund neuerer Untersuchunnen. *Münch. med. Wochensch.* 1903.

Lepski. — *Zur Phosphortherapie der Rachitis.* Berl. 1905.

1909 **Marfan et Baudouin.** — Lésions microscopiques des os rachitiques. *Journal de Physiologie et de Path. générale.* 17 sept.

Marfan Baudoin et Feuillie. — Lésions de la moelle osseuse dans le Rach. *Soc. de Biol.* 29 mai 1909.

1910 **Schabad.** — Phosphor, Leberthran und sésamöl in der Therapie der Rachitis. Ihr Einfluss auf der Kalk,

Phosphorstickstoff und Fettstoffwechsel. *Ztschr. f. klin. Med. Berlin.*

Shabad. — Die gleichzeitige Verabreichung von Phosphorlelerthran mit einem Kalksalze bei Rachitis. *Jahrb. f. Kinderh* Berl., 1910, LXXII.

1911 **Marfan**. — Le Rachitisme, in, *Nouveau traité de médecine et de thérapeutique.*

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

CHAPITRE I. — **Wegner** 21

1° *Animaux pendant la croissance* . . . 26

2° *Les animaux adultes* 30

CHAPITRE II. — **Gies, Maas, Korsakow** 36

CHAPITRE III. — **Kassowitz** 38

CHAPITRE IV. — **Kissel** 61

CHAPITRE V. — **Miwa et Stoelzner** 75

CHAPITRE VI. — **Nos expériences** 84

1° *Conduite adoptée pour les expériences* . . 84

2° *Les expériences* 90

Technique osseuse 91

Résumé de l'ossification normale 102

3° *Nos résultats* 109

La moelle osseuse 116

CHAPITRE VII. — **Vue d'ensemble** 130

CONCLUSIONS 141

BIBLIOGRAPHIE 143